

Aus der Klinik für pädiatrische Kardiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. H. Abdul-Khaliq

Myokardiale Dysfunktion, Speckle Tracking Echokardiographie und genetische Analyse bei Marfanpatienten

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von:

Denise Miriam Haase

geb. am: 20.10.1988 in Heilbronn - Neckargartach

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.2	Abstract.....	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	Definition und Diagnose des Marfan Syndroms	3
2.2	Ätiologie und Pathophysiologie	4
2.3	Klinische Manifestationen	6
2.3.1	Skeletale Manifestationen.....	6
2.3.2	Okkuläre Manifestationen.....	7
2.3.3	Manifestationen in der Haut.....	8
2.3.4	Duraektasie	8
2.3.5	Manifestationen im respiratorisches System	8
2.3.6	Manifestationen im vaskulären System	8
2.3.7	Kardiale Veränderungen	9
2.4	Therapie und Management	11
2.5	Verlauf und Prognose	12
2.6	Echokardiographiediagnostik und Funktionsparameter der Myokardfunktion	13
2.6.1	Konventionelle Echokardiographie	13
2.6.2	Gewebedoppler (TDI), Prinzip und Wandgeschwindigkeit.....	13
2.6.3	Deformationsparameter: Strain und Strainrate	14
2.6.4	2D-Strain imaging, Speckle Tracking Echokardiographie	14
2.6.5	3D Speckle Tracking Echokardiographie	15

2.6.6	Kurvenverlauf der Myokardgeschwindigkeit	19
2.6.7	Kurvenverlauf des Strain	21
2.6.8	Kurvenverlauf der Strain Rate	22
2.7	Ziel der Arbeit.....	23
3	MATERIAL UND METHODE	24
3.1	Studienpopulation	24
3.2	Elektrokardiogramm (EKG)	25
3.3	Konventionelle Echokardiographie und TDI.....	25
3.4	2D Speckle Tracking Echokardiographie	27
3.5	Real Time 3D Speckle Tracking Echokardiographie RT3DE.....	27
3.6	Statistik	29
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Klinische Charakteristika.....	30
4.2	Evaluation Linker Ventrikel	31
4.2.1	Morphologie und Funktionsanalyse des LV mittels konventionellem Echo, Doppler und TDI.....	31
4.2.2	2D Speckle Tracking Echokardiographie LV	33
4.2.3	3D Speckle Tracking Echokardiographie LV	34
4.3	Evaluation Linkes Atrium.....	39
4.4	Evaluation Rechter Ventrikel	40
4.5	Evaluation des Rechten Atrium	41
5	DISKUSSION	42
5.1	Systolische Links Ventrikuläre Funktion bei MS.....	42

5.2	Diastolische Links Ventrikuläre Funktion bei MS	45
5.3	Atriale Funktion bei MS	45
5.4	Funktion des Rechtes Ventrikels bei MS.....	45
5.5	Material und Methoden Kritik.....	46
5.6	Schlussfolgerung.....	48
6	LITERATURVERZEICHNIS	49
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	55
8	PUBLIKATION / DANKSAGUNG	57
8.1	Publikation.....	57
8.2	Danksagung	57
9	LEBENS LAUF	59

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Fragestellung: Ziel unserer Studie war es, heraus zu finden ob es bei Patienten mit Marfansyndrom eine primäre, nicht durch Klappenvitien bedingte Schwäche des Myokards gibt. Den Nachweis einer myokardialen Beteiligung wollten wir mittels neuer, dreidimensionaler Echokardiographiemethoden erbringen. Des Weiteren haben wir den Zusammenhang zwischen einer Myokardialen Dysfunktion und den dem Marfansyndrom zugrundeliegenden genetischen Veränderungen untersucht und auf einen Zusammenhang überprüft.

Methoden: 45 anhand der revidierten Ghent Kriterien diagnostizierte Marfanpatienten und 40 gesunde Kontrollen wurden untersucht. Bei 32 der Patienten wurde eine genetische Analyse des FBN1-Gens vorgenommen. Die Patienten mit Genanalyse wurden nach der Schwere der Mutation in zwei Gruppen eingeteilt. 17 der Patienten hatten eine schwere Mutation mit fehlendem oder funktionslosen Genprodukt, 15 eine leichte mit vollständigem aber veränderten Genprodukt. Wir führten bei den Patienten ein Elektrokardiogramm durch. Patienten und Probanden wurden mit konventioneller Echokardiographie, TDI Echokardiographie, 2D-Speckle Tracking Echokardiographie und Real Time 3D Echokardiographie untersucht.

Ergebnisse: Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten die Marfanpatienten in der 3D Echokardiographie signifikant verringerte Funktionsparameter im linken Ventrikel sowie den Vorhöfen. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels war bei Marfanpatienten verringert.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der verringerten linksventrikulären Funktion und der Schwere der zugrundeliegenden genetischen Mutation gezeigt werden. Die mittels konventioneller Echokardiographie und 2D Speckle Tracking ermittelten Funktionsparameter des rechten Ventrikels waren teilweise vermindert bei den Marfanpatienten. Schlussfolgerung: Mittels 3D Speckle Tracking Echokardiographie kann bei Marfanpatienten eine primäre Myokarddysfunktion gezeigt werden. Diese ist abhängig von der Schwere der zugrundeliegenden Mutation des FBN1-Gens.

1.2 Abstract

Background: The object of our study was to prove the existence of primary myocardial dysfunction in Marfan's Syndrome patients. We evaluated the myocardial function using

threedimensional echocardiography techniques. We also studied the relationship between the types of fibrillin-1 gene mutation and possible altered left ventricular function.

Methods: We evaluated 45 diagnosed Marfan's syndrome patients and 40 healthy controls. In 32 patients we also did genetic evaluation of the FBN1 gene. 17 patients had a severe mutation resulting in no or a non-functional gene product. 15 had a mild mutation resulting in complete but altered gene product. We did electrocardiographic evaluation in the patients. Patients and controls were also evaluated with conventional echocardiography, TDI electrocardiography, 2D-Speckle Tracking Echocardiography and real time 3D echocardiography.

Results: Compared with healthy controls the patients showed significantly lower functional parameters for the left ventricle and the atria. There was a correlation between low function and severity of the underlying mutation. Also functional parameters evaluated with conventional echocardiography and 2D speckle Tracking were lower in Marfan's patient's right ventricle.

Conclusion: In Marfan's syndrome patients left ventricular dysfunction can be detected using 3D Speckle Tracking Echocardiography. The left ventricular dysfunction is mainly related to the severity of gene mutation.

2 Einleitung

2.1 Definition und Diagnose des Marfan Syndroms

Die Diagnose eines Marfansyndroms wird anhand der überarbeiteten Ghent Kriterien gestellt. Dabei wird unterschieden zwischen Patienten mit oder ohne positiver Familienanamnese. Ist die Familienanamnese positiv, das heißt wurde bei mindestens einem weiteren Familienmitglied des Patienten nach den Ghent Kriterien ein MS diagnostiziert, kann beim Patienten ein MS diagnostiziert werden wenn er

- eine Linsenektopie
- einen systemischen Score >7
- einen Z-score >2 bei >20 jährigen oder >3 bei <20 jährigen

aufweist.

Bei einem sporadischen Fall ohne Familienanamnese kann die Diagnose in folgenden vier Fällen gestellt werden:

1. Erweiterung der Aorten Wurzel (Z-score ≥ 2) und Linsenektopie
2. Erweiterung der Aorten Wurzel (Z-score ≥ 2) und nachgewiesene FBN1 Mutation
3. Erweiterung der Aorten Wurzel (Z-score ≥ 2) und systemischer Score ≥ 7
4. Linsenektopie und FBN1 Mutation die nachweislich mit Erkrankungen der Aorta assoziiert ist.

Der systemische Score setzt sich dabei aus folgenden Punkten zusammen:

- Positives Handgelenk- UND Daumenzeichen ► 3 Punkt

Positives Handgelenk- ODER Daumenzeichen ► 1 Punkt

- Thorax Deformität:

Kielbrust ► 2 Punkte

Trichterbrust oder Asymmetrischer Thorax ► 1Punkt

- Hinterfuß Deformität ► 2 Punkte

PesPlanus ► 1Punkt

- Pneumothorax ► 2 Punkte
- Duraektasie ► 2 Punkte
- Protrusioacetabuli ► 2 Punkte

- Skoliose oder thorakolumbale Kyphose ► 1Punkte
- eingeschränkte Extension der Ellenbogen (kleiner als 170 Grad) ► 1Punkt
- Typisches Aussehen (min 3 von 5) ► 1Punkt

schmäler Schädel (Dolichozephalie), Unterentwicklung der Wangenknochen (Malarhypoplasie), eingefallene Augen (Enophthalmus), Unterkiefer-Rücklage (Retrognathie), antimongoloide Lid Achse

- Dehnungstreifen der Haut (Striaeatrophicae) ► 1Punkt
- Myopie >3 dpt ► 1Punkt
- Mitralprolaps ► 1Punkt

Maximal erreichbar sind 20 Punkte, ab 7 Punkten kann von einer systemischen Beteiligung bei MS ausgegangen werden. (Loeyes et al., 2010 ; Dietz et al., 1995)

2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Das Marfansyndrom wird hervorgerufen durch eine Mutation des FBN1 Gens, welches für das Glykoprotein Fibrillin 1 codiert. Das Fibrillin 1 Gen besteht aus 65 Exons und ist 235 Kilobasen lang. Bis heute sind mehr als 340 verschiedene Mutationen dieses Gens nachgewiesen, die zum Marfan Syndrom führen. Viele dieser Mutationen treten in den wachstumsfaktorähnlichen Domänen auf und führen zu einer veränderten Faltung und Calciumbindungsfähigkeit des Genprodukts. (Dietz und Pyeritz, 1995)

Fibrillin 1 ist ein großes Molekül, das vor allem aus cysteinreichen Repeat Motiven besteht und eine große strukturelle Ähnlichkeit zum Gewachstumsfaktor TGF β aufweist. Zusammen mit dem eng verwandten Fibrillin 2 bildet Fibrillin 1 10-12 nm große extrazelluläre Microfibrillen und ist in dieser Form einer der Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix vieler Gewebe. Dabei kommt Fibrillin 1 sowohl zusammen mit Elastin in Elastischen Geweben wie der aorten Wand vor, aber auch ohne Elastin in Geweben wie den Zonulafasern des okkulären Linsenhalteapparates. Physiologischer Weise kommt dem Fibrillin dabei eine entscheidende Rolle beim Aufbau elastischer Fasern zu, da es während ihrer Entwicklung als Baugerüst dient. Des Weiteren ist Fibrillin für die elastischen Eigenschaften der elastischen Fasern verantwortlich und spielt eine große Rolle in der Gewebemöostase. (Robinson et al., 2002)

Letztlich gibt es bis heute keine abschließende Erklärung über welchen Weg die zahlreichen Mutationen im FBN1 Gen zur Pathogenese des Marfansyndroms führen. Marfanpatienten

verfügen sowohl in der Haut, der Aorta als auch in anderen Geweben über einen verminderten Gehalt an Elastin und eine vermehrte Brüchigkeit elastischer Fasern. Es gibt mehrere Erklärungsmodelle dafür, die sich nicht gegenseitig ausschließen. Einige Arbeiten gehen davon aus, dass mutierte Fibrillin Monomere einen negativen Effekt auf die Polymerisation und den Zusammenbau reifer Mikrofibrillen haben. Diese Hypothese nennt man den dominant negativen Effekt. Für diese Erklärung spricht, dass der Mechanismus bereits bei anderen Bindegewbserkrankungen nachgewiesen werden konnte. Außerdem ist die Polymerisation des Fibrillins zu Mikrofibrillen über intermolekulare Disulfidbrücken ein störanfälliger Prozess. Auch findet man bei Patienten oft einen um mehr als 50 % verminderten Fibrillin 1 Anteil in betroffenen Geweben, also weniger als es beim bloßen Ausfall eines Allels zu erwarten wäre. (Judge und Dietz, 2005)

Gegen den dominant negativen Effekt sprechen unter anderem Experimente an Mäusen, die zwei normale FBN1 Allele und ein transgenes, mutiertes Allel besaßen. Diese Mäuse wiesen zwar eine Überexpression des mutierten Fibrillins auf, aber nicht die typischen phänotypischen Veränderungen, die Mäuse mit einem normalen und einem heterozygoten Allel zeigten. Die Ergebnisse des Versuchs legen nahe, dass weniger die Synthese von mutiertem Fibrillin als vielmehr die nicht vollständig normale Synthese von „normalem“ Fibrillin, die sogenannte Haploinsuffizienz, für den verminderten Gehalt des Glykoproteins im Gewebe verantwortlich ist. (Judge und Dietz 2005)

Weitere Modelle gehen davon aus, dass Säuglinge mit Marfansyndrom bereits ohne korrekt zusammengebaute, elastische Fasern auf die Welt kommen und damit eine strukturelle Prädisposition für das spätere Versagen dieser Gewebe haben.

Neben seiner Rolle als Strukturprotein spielen Fibrillin Mikrofibrillen auch in der Regulation von Zytokinen und damit in der zellulären Proliferation, Entwicklung, Proteinbiosynthese und Apoptose eine wichtige Rolle. So beeinflusst Fibrillin über die Zellen auch die Homöostase des ganzen Gewebes. Fibrillin 1 weist eine hohe Homologie mit Zytokin-TGF β -bindenden Proteinen (Transforming Growth Faktor β) auf und könnte somit in die Aktivität der TGF β Regulation eingreifen. Besonders relevant dürfte dieser Mechanismus bei Manifestationen des Marfansyndrom sein, die sich schwer durch eine alleinige Insuffizienz des Gewebes erklären lassen, etwa dem Hochwuchs. (Judge und Dietz 2005)

Neuere Studien haben in Vitro außerdem einen vermehrten, proteolytischen Abbau von Fibrillin1 Fragmenten mit einer Mutation gezeigt. Möglicherweise prädisponieren Mutationen

im FBN1 also auch für einen vermehrten Abbau des Genprodukts. Dieser Effekt konnte beim Patienten allerdings noch nicht nachgewiesen werden.

Für die meisten der bislang dem Marfansyndrom zugeordneten Mutationen konnte noch nicht geklärt werden über welchen der oben genannten Pathomechanismen sie wirken. Eine der Schwierigkeiten bei der Erforschung der Pathogenese ist die nur begrenzte Möglichkeit In vitro Modelle für die Funktion von Fibrillin 1 zu erstellen. Des Weiteren sind die Mutationen die zum Marfansyndrom führen sehr heterogen. Von den 337 dokumentierten kommen nur 69 Mutationen bei mehr als einem nicht verwandten Individuum vor. Nur acht der Mutationen konnten bei drei oder mehr nicht verwandten Patienten gefunden werden. (Judge und Dietz 2005)

Zwei Drittel der Mutationen sind Missense Mutationen, meistens führen sie zu einem Basenaustausch in der Cystein Region oder einem veränderten Verhalten in Bezug auf die Calciumbindung des Fibrillin 1 Moleküls. 20 % der bislang entdeckten Mutationen sind Nonsense Mutationen oder führen zu einem verfrühten Kettenabbruch. Beiden Mechanismen ist gemeinsam, dass sie zu einer stark verminderten Konzentration des Genproduktes führen. Bei weiteren 12 % konnten Mutationen in den Spleißstellen nachgewiesen werden, die meist zu verkürzten Fibrillin Monomeren führten. Es ist bislang schwierig exakte Aussagen über eine Genoty-PhänotypKorrelation beim MS zu treffen. Einerseits lassen sich innerhalb einer Familie größere Unterschiede im Phänotyp beobachten. Andererseits gibt es auch Hinweise, dass die Schwere der Mutation durchaus einen Einfluss auf die klinische Ausprägung des MS hat. Beispielsweise ist es erwiesen, dass Mutationen im nMFS Cluster in Exon 24-32 zum schwere neonatalen Marfansyndrom führen. (Robinson et al., 2002)

2.3 Klinische Manifestationen

Beim MS handelt es sich um eine systemische Erkrankung mit einer Vielzahl von klinischen Manifestationen. Diese sind sowohl in ihrer Ausprägung als auch im Muster ihres Auftretens beim einzelnen Patienten sehr heterogen. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.1 Skeletale Manifestationen

Die wohl auffälligste Manifestation des MS ist das vermehrte und dysproportionale Längenwachstum der langen Röhrenknochen. Sie führt zum charakteristischen Hochwuchs der Betroffenen. Auch die Armspannweite kann vergrößert sein und über-

steigt dann das 1,05 fache der Körpergröße. Durch ein zu starkes Längenwachstum der Finger kommt es zur Arachnodaktylie. Charakteristisch ist auch das Walker-Murdoch- oder Handgelenk-Zeichen, welches durch die Kombination von langen Fingern und überdehnbaren Gelenken zustande kommt. Dabei überschneiden sich die distalen Phalangen des Daumens und kleinen Fingers vollständig beim Griff um das Handgelenk. Beim Steinberg- oder Daumen-Zeichen überragt die distale Daumenphalanx nach Faustschluss den ulnaren Rand der Hand. Ein vermehrtes Wachstum der Rippen führt zu einer Wölbung des Sternum nach innen oder außen und somit zur Trichter- (Pectusexcavatum) oder Kielbrust (Pectuscarinatum). Häufig zeigen MS Patienten auch eine Skoliose, welche allerdings $>20^\circ$ sein muss um diagnostisch relevant zu werden. Ebenfalls beschrieben ist die ProtrusioAcetabuli, welche bis ins junge Erwachsenenalter oft asymptomatisch bleibt und daher am Besten mit Ultraschall zu detektieren ist. Auch Fußdeformitäten kommen beim MS vor, am häufigsten in Form eines Pesplanus, durch kollabieren des Fußgewölbes. Wenige Patienten weisen auch einen Pescavus auf.

Auch die Gelenkbeteiligung zeigt eine große Bandbreite. Typischerweise ist eine Hypermobilität und Überstreckbarkeit zu beobachten. Aber auch ein normaler Bewegungsumfang oder sogar Kontrakturen, vor allem der Finger, sind beschrieben. Häufig kommen beim MS auch Kraniofaziale Manifestationen vor, diese sind allerdings wenig spezifisch. Sie umfassen einen hohen, schmalen Kiefer teilweise mit Zahnfehlstellung, Retro- und Micrognathie sowie Dolicocephalie. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.2 Okkuläre Manifestationen

Die häufigste Manifestation des MS im okkulären System ist die Linsenektomie, 60% der Patienten sind betroffen. Außerdem kommt es zu einer frühen und schweren Myopie, einer abgeflachten Kornea, einer hypoplastischen Iris und Ziliarmuskel Hypoplasie. Einige Studien zeigen darüber hinaus, dass Patienten mit Marfansyndrom ein erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen, Katarakt und Glaukom haben. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.3 Manifestationen in der Haut

Zwei Drittel der Marfanpatienten haben Striaeatrophicae, besonders auch an Stellen ohne starke Dehnungsbeanspruchung. Im Gegensatz zu anderen Bindegewebserkrankungen ist die Elastizität und Textur der Haut unverändert. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.4 Duraektasie

Beim MS ist auch die Elastizität der Hirnhäute herabgesetzt. Durch die kontinuierlichen Druckschwankungen im Liquorsystem kommt es bei der Mehrzahl der Patienten im Laufe der Zeit zu Duraaussackungen. Meistens sind diese asymptomatisch. Sie können aber auch zu Rückenschmerzen oder anderen neurologischen Symptomen führen. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.5 Manifestationen im respiratorisches System

Die bereits beschriebenen Veränderungen des knöchernen Thorax können bei einem Teil der Patienten zum Bild einer restriktiven Lungenfunktionseinschränkung führen. Bei 4-15 % der Patienten findet man Spontanpneumothoraxe. Prädisponierend dafür ist die Aufweitung der distalen Atemwege, teilweise mit der Bildung von Bulae. (Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

2.3.6 Manifestationen im vaskulären System

(Loyes et al, 2010; Judge und Dietz 2005)

a) Aortendilatation und Dissektion

Eine häufige und im Verlauf oft bedrohliche Komplikation des MS ist das Aortenaneurysma. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, die mit Aortenaneurysmen einhergehen, beginnt die Aufweitung beim MS typischerweise am Sinus Valsava und bleibt häufig auf die Aortenwurzel beschränkt. Entsprechend kommt es beim MS meist zu Typ A Dissektionen die entweder auf die Wurzel beschränkt bleiben (Typ 1) oder sich auf die Aorta descendes ausbreiten können (Typ 2). Das Risiko für eine Dissektion oder Ruptur steigt mit zunehmendem maximalem Aortendurchmesser und ist bei positiver Familienanamnese zusätzlich erhöht. Dabei muss beachtet werden, dass der Aortendurchmesser physiologischerweise mit Alter und Körperoberfläche variiert. Deshalb empfiehlt sich die Beurteilung anhand alterskorrelierter Normogramme und Scores. Diese stellen auch die Indikation zum operativen Ersatz der Aorta ascendens.

Schwere Komplikationen ergeben sich, wenn es durch eine Dissektion zur akuten Aortenklappeninsuffizienz mit Herzversagen kommt. Bei Beteiligung der Karotiden kann es zu neurologischen Ausfällen kommen. Sind die Koronararterien betroffen drohen Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod.

Aneurysmen und Dissektionen der distalen Aorta sind zwar seltener, machen aber immer noch ein Drittel der aortalen Ereignisse bei MS aus. Sie treten gehäuft nach Ersatz der Aorta ascendens auf. Bei noch nicht erfolgtem Ersatz der Aorta ascendens stellt ein vergrößerter Durchmesser der Aorta descendens einen Risikofaktor für aortale Ereignisse dar (Engelfriet et al., 2006; Silverman et al. 1995).

b) Pulmonalarterien Dilatation

Auch eine Dilatation der Pulmonalarterien findet sich beim MS gehäuft. Allerdings kommt es wesentlich seltener als bei der Aortendilatation zu klinisch relevanten Komplikationen (Loyes et al., 2010 ; Judge und Dietz 2005)

2.3.7 Kardiale Veränderungen

a) Atrioventrikularklappen

Die häufigste Manifestation des Marfan Syndrom am Herzen betrifft die Atrioventrikularklappen und hier vor allem die Mitralklappe. In Studien wies mehr als die Hälfte der Patienten eine mitrale Dysfunktion auf, meistens in Form eines Prolaps. Bei wiederum mehr als einem Viertel der Betroffenen entwickelte sich aus dem Prolaps eine Insuffizienz mit Regurgitationen im Herzcho. (Pyeritz und Wappel, 1983)

Des Weiteren ist häufig eine Verdickung und Kalzifikation der Mitralklappe zu beobachten.

Insuffizienzen der Aortenklappe treten meist erst spät im Krankheitsverlauf auf und sind sekundär auf die Aufweitung der Aortenwurzel zurückzuführen. (Judge und Dietz, 2005 ; Mc 1955, Aune et al. 2009; Vahanian et al., 2007)

b) Arrhythmien

Patienten mit MS weisen häufiger als gesunde Arrhythmien im EKG auf. Beobachtet werden Vorhofflimmern, eine verlängerte atrioventrikuläre Überleitungszeit, sowie eine gestörte Repolarisation. Diese zeigt sich in einer verlängerten QT-Zeit und ST-Strecken Senkungen und ist durch die Dilatation des linken Ventrikels verursacht.

Im Langzeit EKG wurden bei Marfan Patienten vermehrt ventrikuläre Ektopien und Tachykardien festgestellt, die gerade bei jüngeren Patienten auch zur Mortalität beitragen (Judge und Dietz 2005; Yetman et al. 2003).

c) Myokardiale Funktion (13-23)

Es ist seit langem bekannt, dass eine Mitralklappen- oder Aortenklappeninsuffizienz beim Marfansyndrom zu einer Volumenüberlastung des linken Ventrikels und in Folge zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann.

Unklar und zum Teil widersprüchlich ist die Datenlage jedoch im Bezug auf das Vorhandensein einer primären, von der Klappenfunktion unabhängigen myokardialen Dysfunktion. Theoretisch ließe sich eine myokardiale Veränderung durch die Anwesenheit von verändertem Fibrillin-1 in der Extrazellulärmatrix des Myokards sowie einem veränderten TGF β -Signalweg erklären. In zahlreichen echokardiographischen und MRT Studien wurde mit verschiedensten Techniken versucht, das Vorhandensein einer intrinsischen Myokardschwäche beim MS zu beweisen oder zu widerlegen.

- Konventionelle Echokardiographie:

In frühen Studien konnte mit konventionellen Echokardiographie Verfahren keine im Vergleich zu gesunden Kontrollen veränderte Masse, Volumen, oder Fractionalshortening des linken Ventrikels festgestellt werden, dass auf eine verminderte systolische Funktion hinweisen würde.

Allerdings konnte im M-Mode eine verminderte longitudinale Bewegung der Klappenenebene, ein Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels, festgestellt werden.

Für die Diastolische Funktion konnten in der 2D-Echokardiografie bereits Hinweise auf eine Einschränkung gefunden werden. So zeigten Marfanpatienten eine verlängerte Isovolumetrische Relaxationszeit, verminderte Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe im Doppler und eine verlängerte Dezelerationszeit, was alles für eine abnorme Relaxation des linken Ventrikels spricht.

- TDI

Mit dieser sensitiveren Methode konnten in einigen Studien Hinweise auf eine verminderte Kontraktilität und Relaxation des linken Ventrikels gefunden werden.

- Strain und Strain Rate Imaging

Mit der Technik des Strain und Strain Rate Imaging war es erstmals möglich, auch regionale Veränderungen der myokardialen Funktion nachzuweisen. So konnte bei Marfanpatienten mit dieser Methode eine verminderte Ejektionsfraktion, sowie ein verminderter radialer Strain und Strain Rate gezeigt werden.

- Auch im MRT fanden sich Hinweise auf eine veränderte Myokardfunktion.
- Für die Funktion des rechten Ventrikels gibt es bislang kaum Daten, so dass hier keine zuverlässige Aussage über die Funktion gemacht werden kann.

Die Daten vieler Studien deuten letztlich darauf hin, dass beim Marfansyndrom eine primäre myokardiale Schwäche vorliegt (Mejibom et al. 2005; Savolainen et al. 1994; de Witte et al. 2011; Pyeritz, 2009; Kiotsekoglu et al. 2011; Kiotsekoglu et al. 2008; Angtuaco et al. 2012; Das et al. 2006; Kiotsekoglu et al. 2009; Alpendura et al. 2010; de Witte et al. 2011).

2.4 Therapie und Management

Patienten mit MS bedürfen aufgrund der vielen systemischen Manifestationen der Erkrankung einer guten, interdisziplinären Betreuung. Routinemäßig sollte mindestens einmal pro Jahr ein transthorakales Herzecho durchgeführt werden, um die Größe und gegebenenfalls Größenzunahme der Aorta ascendens zu überwachen. Die Vermeidung der Zunahme des Durchmessers der proximalen Aorta ist Hauptziel der medikamentösen Therapie des Marfansyndroms. In vielen Studien konnte diesbezüglich der Nutzen von β -Adrenozeptor Antagonisten wie Propranolol gezeigt werden. Die Patienten profitieren sowohl von der negativ inotropen, als auch der negativ chronotropen Wirkung von Propranolol, die beide unter anderem dazu führen, die Scherkräfte, welche auf die Aortenwurzel wirken, zu vermindern und dadurch die Aussackung des Gefäßes zu verhindern. Allerdings werden β -Blocker von 10-20 % der Patienten nicht vertragen. Meist stehen Probleme der Orthostase und Ermüdung im Vordergrund, aber auch Asthmaanfälle und Depression.

In Vergleichsstudien hat der ACE-Inhibitor Enalapril genauso gute Wirkung gezeigt wie Propranolol.

Allerdings kann mittels medikamentöser Therapie bislang kein Stopp der Größenzunahme des Aortendurchmessers bewirkt werden, sondern lediglich ein langsamerer Verlauf. Eingetretene

Veränderungen an der Aorta sind durch Medikamente nicht reversibel. Deshalb ist auch unter optimal eingestellter medikamentöser Therapie eine jährliche echokardiographische Kontrolle empfohlen.

Da mit zunehmendem Aortendurchmesser auch das Risiko für Dissektionen steigt, ist die Indikation für einen operativen Ersatz der Aortenwurzel durch Dakron Prothesen ab einem maximalen Durchmesser von 5 cm oder einer Größenzunahme von mehr als 1 cm pro Jahr gegeben. Je nach Verfahren wird die Aortenklappe dabei ebenfalls durch eine mechanische Klappe ersetzt oder die natürliche Klappe erhalten.

Außerdem ist aufgrund der Augenbeteiligung beim MS eine jährliche Vorstellung beim Augenarzt sinnvoll. Linsendislokationen können in der Regel mit Kontaktlinsen behandelt werden.

Auch eine orthopädische Kontrolle und Mitbehandlung ist, vor allem im Fall von Skoliosen oder ausgeprägten Thoraxdeformitäten, nötig. Hier stehen entweder die operative Korrektur oder physiotherapeutische Therapie der Symptome im Vordergrund.

Allgemein ist für Marfanpatienten körperliche Aktivität, beispielsweise in Form von Gymnastik mit moderater Intensität zu empfehlen, da hierdurch die kardiovaskuläre und skeletale Gesundheit gefördert wird. Das Risiko einer akuten Aortendissektion besteht allerdings bei Kontaktsportarten und beim Leistungssport (Judge und Dietz, 2005).

2.5 Verlauf und Prognose

Beim natürlichen Verlauf des Marfansyndroms ohne therapeutische Interventionen liegt der durchschnittliche Todeszeitpunkt der Patienten in der vierten oder fünften Lebensdekade, meist aufgrund von Herzversagen auf dem Boden einer Mitral- oder Aorteninsuffizienz oder durch eine akute Aortendissektion.

Den größten Benefit in Bezug auf die Überlebenszeit haben die Patienten durch einen rechtzeitigen, elektiven Ersatz der Aortenwurzel bei Dilatation. Aber auch der Einsatz von β -Blockern und ACE-Hemmern hat dazu beigetragen, den Verlauf der Krankheit zu verlangsamen, so dass Marfanpatienten unter guter Therapie heute eine durchaus normale Lebenserwartung haben (Pyeritz, 2009).

2.6 Echokardiographiediagnostik und Funktionsparameter der Myokardfunktion

(Aune et al., 2009; Abd EL Rahman et al., 2014; Kleijn et al., 2012; Hansegard et al., 2009; Cameli et al., 2012)

2.6.1 Konventionelle Echokardiographie

Mit der Echokardiographie steht seit langem eine zuverlässige und nicht invasive Methode bereit, die Morphologie der Ventrikel und Klappen zu beurteilen.

Dank der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung moderner Ultraschallgeräte ist zunehmend auch eine Beurteilung der Funktion, vor allem des linken Ventrikels, möglich. Dies wird zum einen im M-Mode mithilfe der Teichholz-Formel durchgeführt. Zum anderen können mit planimetrischen Verfahren Parameter wie die Verkürzungsfraction (FraktionalShortening FS) oder die Ejektionsfraction (EF) bestimmt werden. Dabei werden myokardiale Bewegung und Verkürzung als Indikator für die Funktion herangezogen. Zu beachten ist, dass mit der konventionellen Echokardiographie immer nur eine Ebene dargestellt wird und nur die globale Funktion des Ventrikels beurteilt werden kann. Eine regionale Auflösung ist nicht möglich.

2.6.2 Gewebedoppler (TDI), Prinzip und Wandgeschwindigkeit

Die Gewebedoppler Echokardiographie beruht wie auch der konventionelle Blutflussdoppler auf dem Dopplereffekt. Beim TDI werden allerdings durch spezifische Filter hochfrequente Signale der Erythrozyten unterdrückt und niederfrequente Signale, die durch die myokardiale Bewegung entstehen, verstärkt. Dadurch ist es möglich anstelle des Blutflusses myokardiale Bewegungen auf den Schallkopf zu oder vom Schallkopf weg zu registrieren. Analog zum Blutflussdoppler kann auch der Gewebedoppler farbkodiert werden. Im Gegensatz zu den planimetrischen Verfahren ist es beim Gewebedoppler möglich, genau definierte Myokardregionen, sogenannte Regionsof Interest (ROI), zu beobachten. Damit kann eine Aussage über die Funktion einer bestimmten Region getroffen werden.

Ein wichtiger neuer Parameter der Gewebedoppler Echokardiographie ist die Myokard-Wandgeschwindigkeit (Velocity V), mit der sich die Herzwand während eines Zyklus bewegt. Sie wird als charakteristische Dopplerkurve dargestellt und trägt die Einheit cm/s.

Schwachstelle dieser Methode ist, dass nicht zwischen aktiver und passiver Bewegung unterschieden werden kann. Es werden somit auch Myokardabschnitte als bewegt und „funktio-nell“ dargestellt, die eigentlich nur von benachbarten Abschnitten passiv „mitgezogen“ werden. Somit ist auch die Wandgeschwindigkeit eher ein Parameter zur Beurteilung der globalen Funktion einer Herzwand.

2.6.3 Deformationsparameter: Strain und Strainrate

Technik: Um dem oben genannten Problem zu begegnen wurden Parameter eingeführt, die die regionale Deformation des Myokards beschreiben. Einmal als Maß für die Deformation selbst der Strain, der die räumliche Veränderung eines Objektes im Vergleich zu seiner Ausgangsform darstellt und in Prozent angegeben wird. Dabei wird eine Verlängerung als positiver, eine Verkürzung als negativer Strain angegeben. Auch hier ergibt sich über den Verlauf eines Herzzyklus eine typische Kurve. Beim Strain handelt es sich nicht um eine direkt gemessene sondern eine aus Geschwindigkeitsgradienten berechnete Größe.

Die Strain Rate (SR) ist ein Maß für die regionale Kontraktion des Myokards. Für die Bestimmung der Strain Rate wird die Differenz der myokardialen Geschwindigkeiten zweier definierter Punkte mit definiertem Abstand durch den ursprünglichen Abstand der Punkte geteilt. Somit handelt es sich bei der Strain Rate um eine Deformationsrate mit der Einheit 1/s. Sie stellt die Geschwindigkeit der myokardialen Deformation dar.

Limitierungen: Trotz der verbesserten Beurteilbarkeit der regionalen Wandfunktion mittels Strain und Strain Rate bleiben dem Gewebedoppler Grenzen gesetzt. Die Methode bleibt abhängig vom Schallwinkel der Aufnahme, was zur Unterschätzung der Wandgeschwindigkeit führen kann. Es wird nur der axiale Anteil des Geschwindigkeitsvektors gemessen, was der Morphologie des Herzens als dreidimensionalem Körper nicht gerecht wird. Und es kann pro Aufnahme nur eine Wand untersucht werden.

2.6.4 2D-Strain imaging, Speckle Tracking Echokardiographie

Technik: Eine neue, nicht auf dem Dopplereffekt beruhende Methode zur Messung von myokardialer Wandgeschwindigkeit, Strain und Strainrate stellt das Speckle Tracking dar. Dabei werden im B-Bild charakteristische Pixelmuster, sogenannte „Speckles“ oder Fingerabdrücke erkannt und von Bild zu Bild während des gesamten Herzzyklus verfolgt.

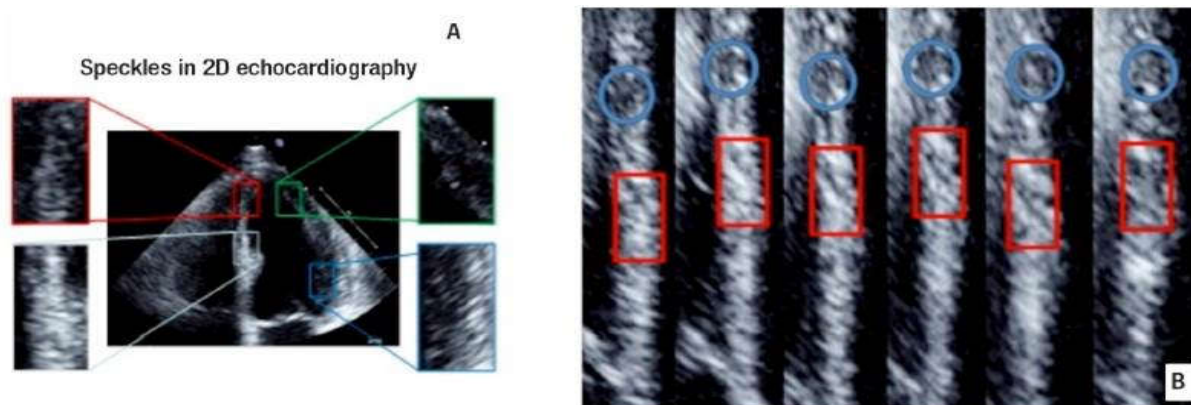


Abbildung 1: Verfolgung von Speckles im B-Bild. Charakteristische Pixelformationen werden von Bild zu Bild wiedererkannt und in ihrer Bewegung verfolgt

Es wird gemessen, welche Distanz die Speckles in welcher Zeit zurücklegen. Daraus wird die Gewebegeschwindigkeit, der Strain und die Strain Rate berechnet. Durch das Verfolgen einzelner Speckles im gesamten Myokard ist eine sehr genaue regionale Auflösung möglich. Da das Tracking nicht wie beim Doppler in Richtung des Ultraschallstrahls erfolgt ist sowohl eine Erfassung longitudinaler als auch transversaler Bewegungen möglich.

Um Speckle Tracking durchführen zu können müssen von der zu untersuchenden Wand vollständige Kontraktionszyklen (Loops) in ausreichender Qualität aufgezeichnet werden. Entscheidend ist hierbei die Bildrate und laterale Auflösung. Optimale Bildraten für valide Messungen liegen zwischen 40 und 70 Bildern/Sek. Wobei durch eine hohe Bildrate die laterale Auflösung sinkt und umgekehrt.

Limitierungen: Auch beim B-Bild handelt es sich um eine zweidimensionale Aufnahme in einer Ebene. Somit ist eine gleichzeitige Erfassung der zirkumferenziellen Myokardbewegungen nicht möglich. Außerdem findet in der Systole eine longitudinale Verkürzung des linken Ventrikels statt, so dass sich verfolgte Speckles teilweise aus der erfassten 2D Ebene herausbewegen, was zu unvollständiger Verfolgung führt.

2.6.5 3D Speckle Tracking Echokardiographie

Bei dieser Weiterentwicklung der STE werden Daten im 3D Volumensatz erfasst. Die Speckles können so in allen drei Ebenen des Raumes und über die Zeit verfolgt werden.

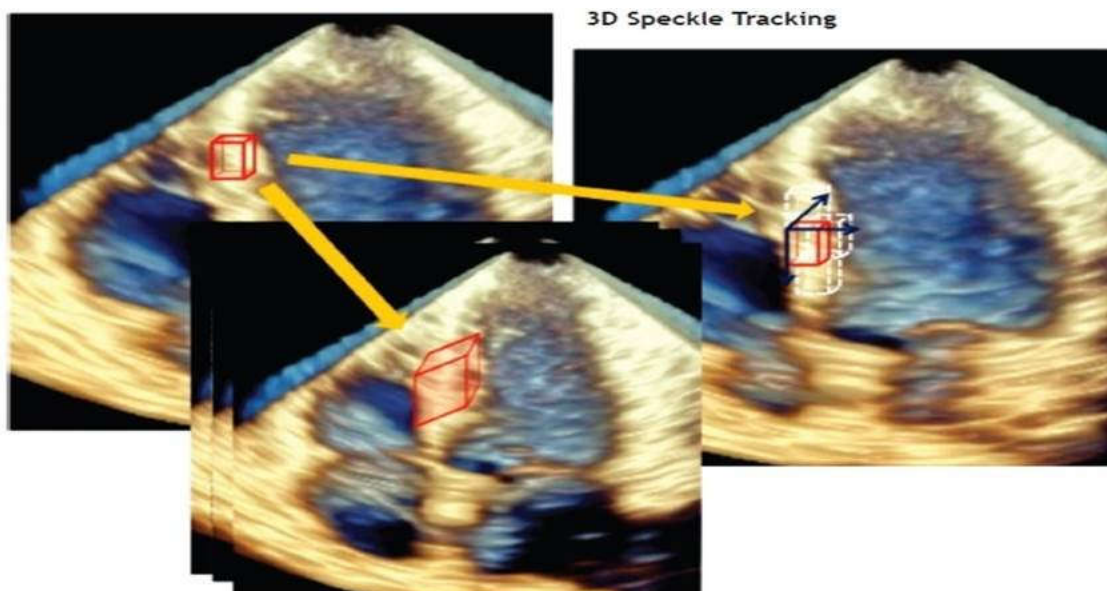


Abbildung 2: 3D Speckle Tracking. Die Speckles werden jetzt in allen Ebenen des Raumes verfolgt. So ist eine Quantifizierung ihrer Bewegung und Verformung möglich

Technik: Zur Erfassung eines 3D Volumen Datensatzes müssen 4-6 EKG synchronisierte Echtzeit Subvolumina über 4-6 Herzzyklen aufgenommen werden, dabei muss der Proband den Atem anhalten. Eine optimal Bildrate für das 3D STE liegt zwischen 25 und 42 Bildern/Sek. Die Sektortiefe sollte größer als 15 cm sein, die Sektorbreite muss das über den gesamten Herzzyklus Endokard und Epikard umfassen.

Post Processing: Nach der Datenaquisition erfolgt Offline das Post Processing. Zunächst muss manuell die Längsachse eingestellt werden. Sie sollte in der längsten Dimension des Ventrikels (von Mitralklappe zum Apex) liegen, da es sonst zu einem fälschlich verkürzten apikalen Blick kommt (Foreshortening). Anschließend erfolgt semiautomatisch die dreidimensionale Nachverfolgung und Markierung des Endokards in der Enddiastole und Endsystole. Die Berechnung der Volumenkurve erfolgt automatisch durch die Software (siehe Abbildung 3). Danach wird ebenfalls semiautomatisch das Epikard verfolgt und markiert, woraus die Muskelmasse des Ventrikels berechnet werden kann.

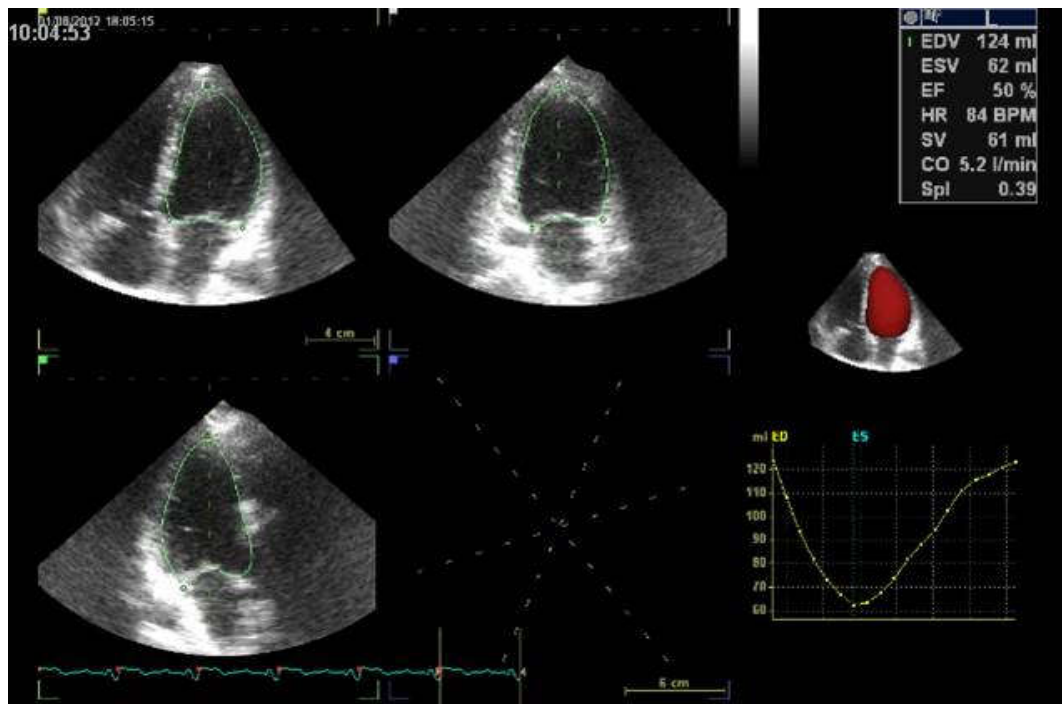


Abbildung 3: Endokardmarkierung und Berechnung der Volumenkurve Nachdem die Markierung des Endokards durch die Software vom Untersucher bestätigt wurde stellt der Computer die Volumenänderungen innerhalb eines Herzzyklus als Volumenkurve dar.

Parameter: Mit der 3D STE können folgende Parameter erfasst werden:

a) Volumina

Enddiastolisch

Endsystolisch

Ventrikel EF

Schlagvolumen

Herzminutenvolumen

b) Deformationsparameter

Regionaler/gesamter longitudinaler Strain

Regionaler/gesamter zirkumferenzieller Strain

Regionaler/gesamter Flächen Strain (siehe Abb 5)

Regionaler/gesamter radialer Strain

Dabei ist der Flächenstrain ein neuer Parameter, der die longitudinale und zirkumferenzielle Deformation des Endokards integriert und dadurch die segmentale Flächenänderung des Endokards bestimmt.

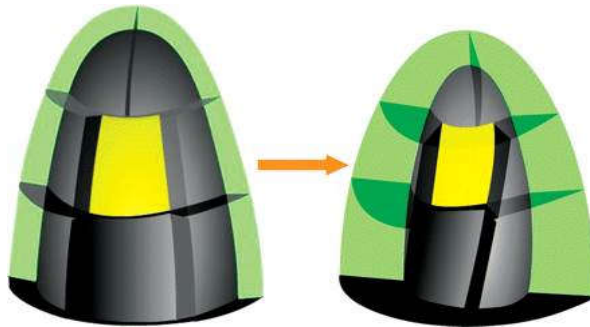


Abbildung 4: 3D STE, segmentale Verformung im Area Strain. Verfolgt wird die longitudinale und zirkumferenzielle Bewegung und Deformation des Endokards. Durch Integration der beiden Parameter ergibt sich der Flächenstrain.

Die Vorteile des Flächenstrains sind weniger Trackingfehler und damit ein sehr gut reproduzierbarer Parameter, auch bei suboptimaler Endokardererkennung und ein sensibler Marker für systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels.

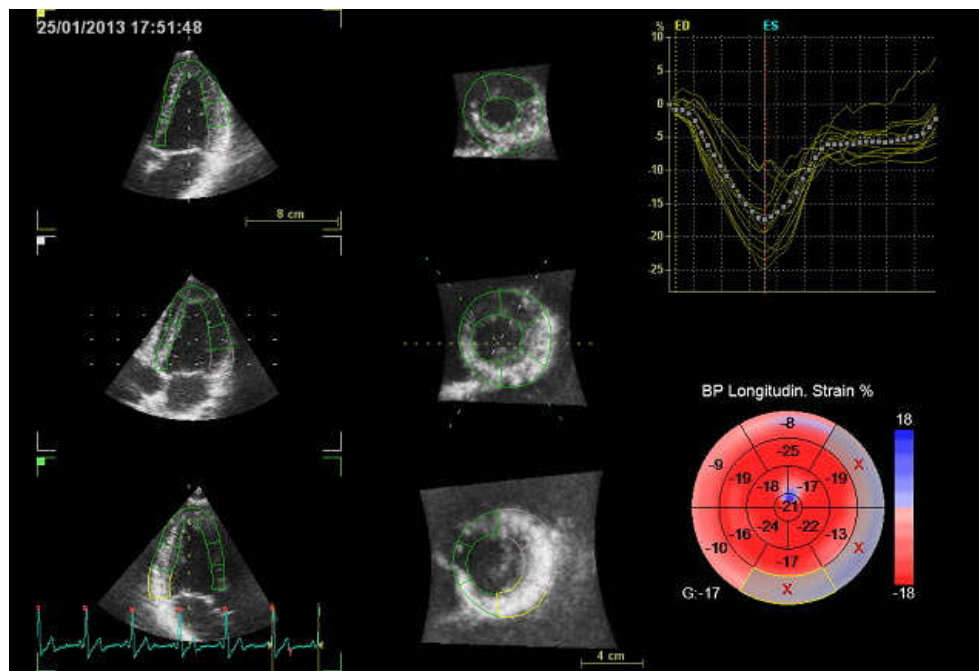


Abbildung 5: Ergebnisse Area Strain. Für jedes Segment kann individuell der regionale Grad der Deformation bestimmt werden

Vorteile des 3D STE: Da der Ventrikel als 3D Volumensatz erfasst wird und Speckles ohne Bezug zur Richtung ihrer Bewegung verfolgt werden, wird die 3D STE am ehesten der Drei-

dimensionalität des Herzens und der Myokardbewegungen gerecht. Es sind keine fixen, geometrischen Annahmen zur Berechnung der Parameter notwendig, was besonders bei Populationen wie den Marfanpatienten, deren kardiale Morphologie sich von denen der Standardpopulation unterscheiden kann, wichtig ist. Da die Myokardfunktion aller Regionen eines Ventrikels simultan dargestellt werden ist eine umfassende Information über dyssynchrone Abläufe möglich. Auch die Evaluation der Vorhofvolumina, ihrer Füllungs- und Ejektionsfraktion, ist möglich (Aune et al. 2009; Klejin et al. 2012; Hansegard et al., 2009; Cameli et al., 2012)

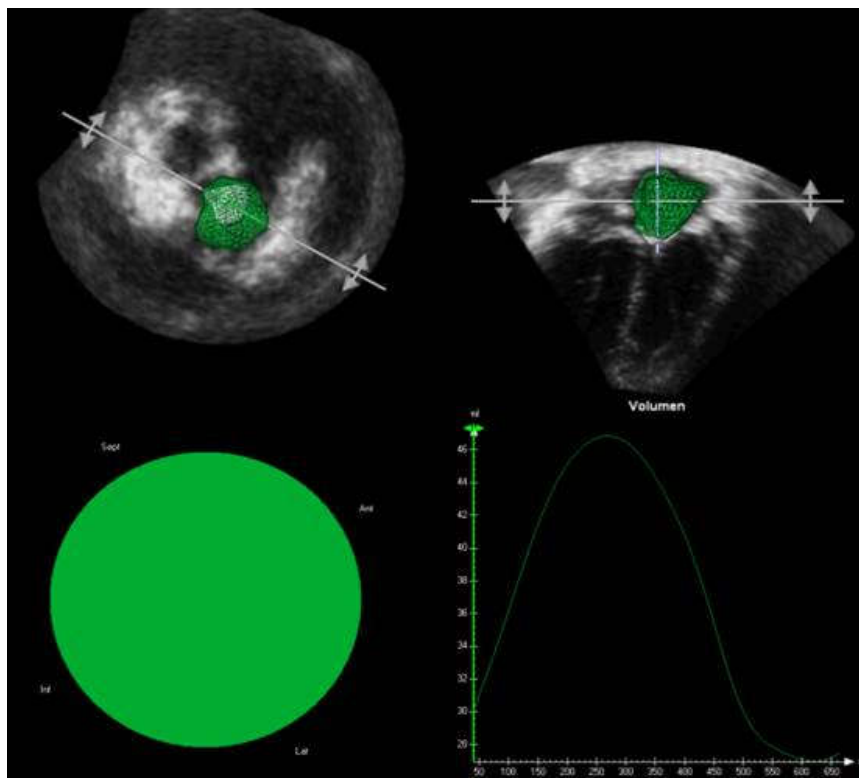


Abbildung 6: Evaluation des LA im 3D STE. Die Volumina über einen Herzzyklus werden als Kurve dargestellt

2.6.6 Kurvenverlauf der Myokardgeschwindigkeit

Egal mit welcher der oben beschriebenen Methoden die Parameter erhoben werden, zeigen sie immer einen charakteristischen Kurvenverlauf.

Über einen Herzzyklus aufgetragen weist die Kurve für die Gewebegeschwindigkeit (TissueVelocity V) einen dreigipfligen Verlauf auf. Bewegungen des Myokards auf den Schallkopf zu werden als positive Spitzen (Peaks) dargestellt, solche vom Schallkopf weg als negative Peaks.

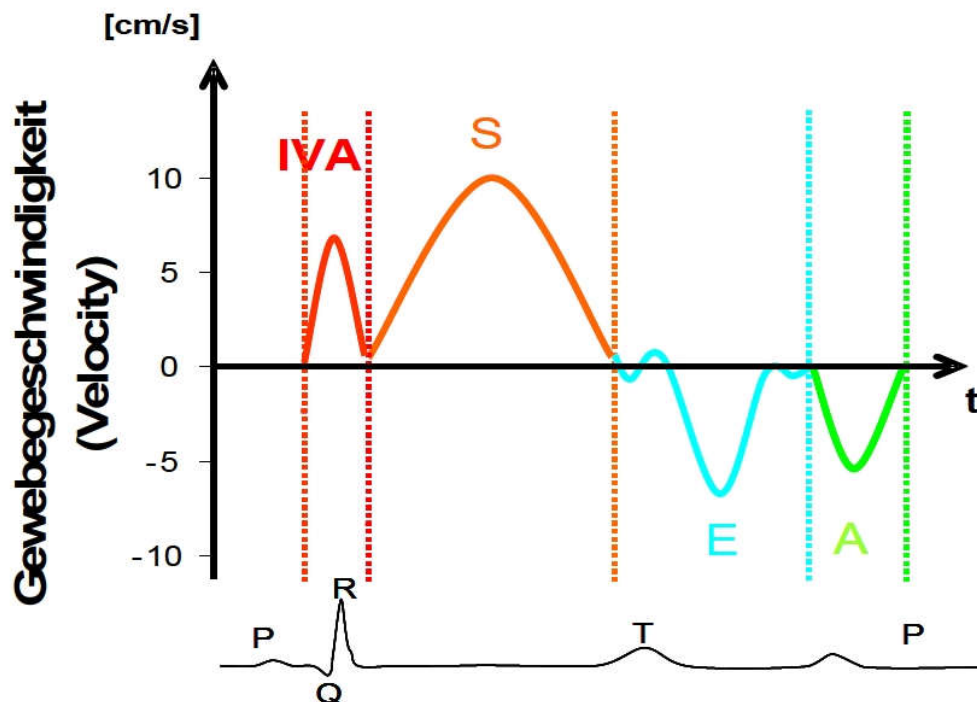


Abbildung 7: Kurvenverlauf der Gewebebewegungsgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeit, mit der sich das Myokard auf den Schallkopf zu bzw. von ihm weg bewegt, wird gegen die Zeit aufgetragen

Dementsprechend entspricht der S-Peak der systolischen Bewegung der Herzbasis Richtung Apex. Die Diastole ist durch einen zweigipfligen Verlauf gekennzeichnet. Der E-Peak (earlydiastolischer Peak) entspricht der passiven Füllung des Ventrikels während der frühen Diastole. Der spätdiastolische A-Peak (Atrial Peak) repräsentiert die Füllung des Ventrikels durch aktive Kontraktion des Vorhofs.

Ein zu niedriger S-Peak bedeutet eine verminderte Kontraktilität des Myokards während der Systole. Ist der E-Peak vermindert oder die E/A-Ratio vermindert spricht dies für eine abnorme Relaxation und gestörte diastolische Funktion des Ventrikels.

Auch im Zeitintervall zwischen Schluss der Mitralklappe und Öffnung der Aortenklappe, der isovolumetrischen Kontraktion, beziehungsweise der isovolumetrischen Relaxation zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung, fallen ein bis zwei Peaks im Kurvenverlauf. Wichtig ist hier vor allem der Isovolumetrische Akzelerationsindex IVA. Er stellt einen sensitiven Parameter zur Beurteilung des myokardialen Kontraktionsvermögens eines Ventrikels dar und ist dabei relativ unabhängig von Vor- und Nachlast, sofern diese sich in einem physiologischen Bereich bewegen.

2.6.7 Kurvenverlauf des Strain

Der Kurvenverlauf des Strains als Deformationsmaß ist eingipflig. Verkürzungen gegenüber der Ausgangsform des Ventrikels werden negativ dargestellt. Während der Systole verkürzt sich der Ventrikel kontinuierlich bis er seine minimale Dimension erreicht hat, dies wird durch den S-Peak in der Kurve dargestellt. Danach dehnt sich der Ventrikel wieder aus, bis der Ursprungszustand wieder erreicht ist, was im Kurvenverlauf das Erreichen der Nulllinie bedeutet.

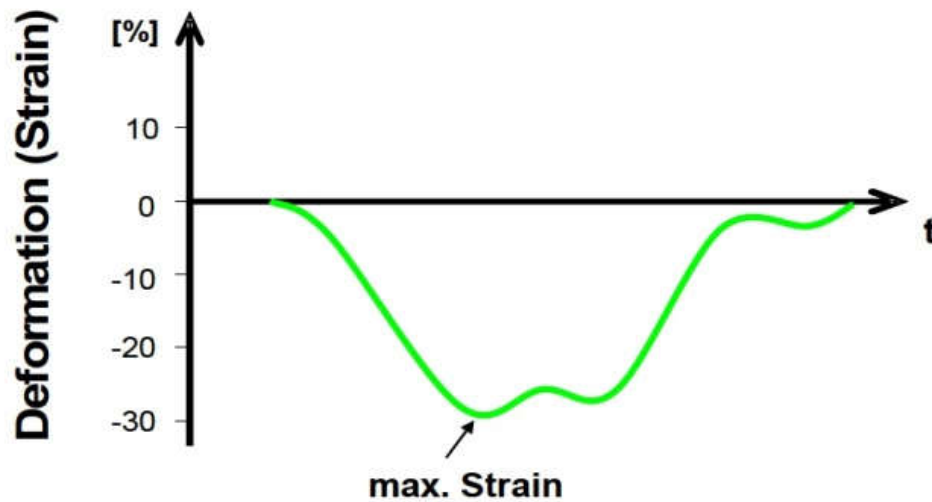


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Deformationskurve

Die Verkürzung des Myokards während der Systole stellt sich als negativer Ausschlag dar

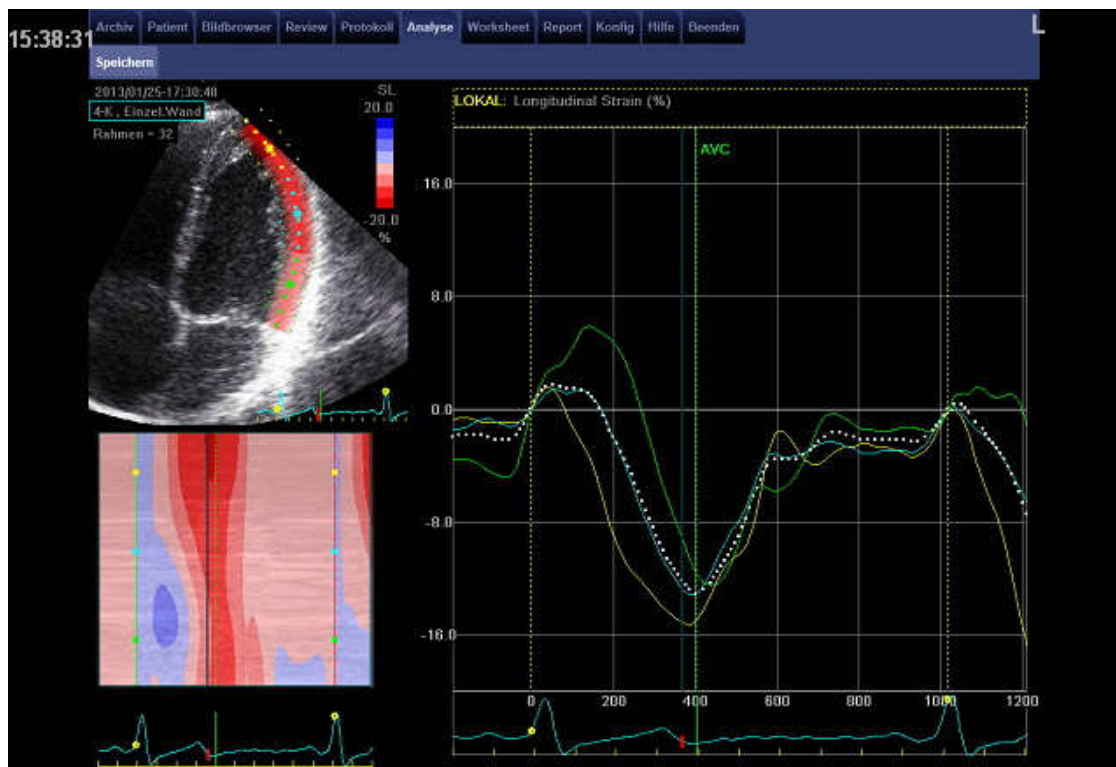


Abbildung 9: klinisches Beispiel einer Deformationskurve

In der Kurve wird die longitudinale Verkürzung der lateralen Wand des LV während eines Zyklus dargestellt. Die Verkürzung einzelner Regionen der Wand ist farblich kodiert. (Gelb=apikal, blau=mitte, grün=basal)

2.6.8 Kurvenverlauf der Strain Rate

Die Kurve der Deformationsrate stellt sich analog der Geschwindigkeitskurve mit drei Peaks dar. Da per Definition eine Verkürzung des Myokards als negativer Peak, eine Dehnung als positiver Peak dargestellt wird, verhält sich die Strain Kurve spiegelbildlich zur Geschwindigkeitskurve. Der systolische S-Peak ist negativ, der früh- und spätdiastolische E- beziehungsweise A-Peak sind positiv.

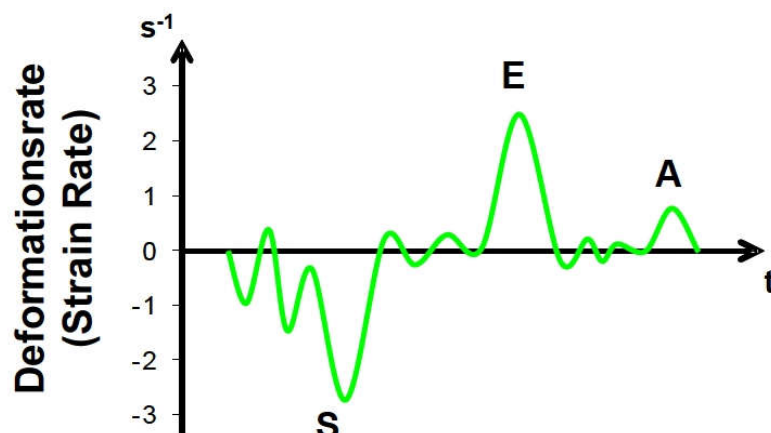


Abbildung 10: schematischer Kurvenverlauf der Strain Rate

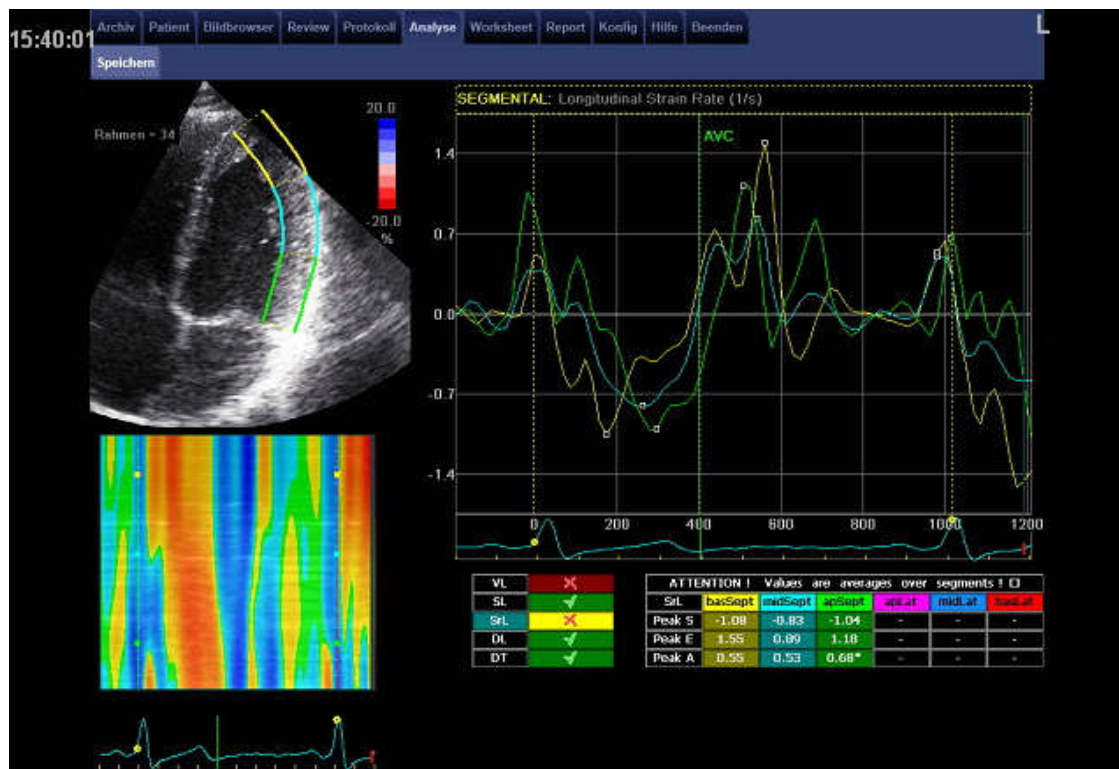


Abbildung 11: klinisches Beispiel für den Kurvenverlauf der Strain Rate

Die Kurve stellt die Verkürzung des Myokards über die Zeit dar. Auch hier ist die Strain Rate der gesamten lateralen Wand sowie einzelner Segmente ablesbar.

2.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, mit der neuesten und sensitivsten Echokardiographietechnik, dem 3D-Speckle Tracking herauszufinden, ob und in welcher Form es eine primäre myokardiale Beteiligung beim Marfansyndrom gibt. Außerdem soll die Korrelation zwischen einer vorhandenen myokardialen Dysfunktion und der schwere der Mutation des FBN-1 Gens untersucht werden.

3 Material und Methode

3.1 Studienpopulation

In der Studie wurden 45 anhand der revidierten Ghent Kriterien (Loeys et al., 2010)) diagnostizierten Marfan-Patienten untersucht. Alle Patienten waren asymptomatisch und wiesen einen Sinusrhythmus auf. Signifikante Aorten- oder Mitralinsuffizienzen stellten ein Ausschlusskriterium dar. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei deren echokardiographischer Untersuchung die Ventrikel- oder atrialen Wände nicht hinreichend gut dargestellt werden konnten, oder bei der Aufnahme eine Bildrate von weniger als 40 Bildern pro Sekunde vorlag.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 25 ± 15 Jahre, die Altersspanne reichte von 6 bis 60 Jahre. Vierzehn Patienten waren aufgrund schwerwiegender Aortendilatation voroperiert. Das Alter bei Operation betrug im Mittel 27 ± 14 Jahre. Die Follow Up Periode betrug $3,5 \pm 3,7$ Jahre. Die Gruppe der operierten Patienten war statistisch gesehen älter als die der nicht operierten. (Operierte 35 ± 16 Jahre vs. nicht operierte 20 ± 13 Jahre, $p = 0,003$). 43 Patienten waren der NYHA Klasse I zuzuordnen, 2 waren NYHA Klasse II. 38 Patienten hatten eine Dauermedikation, davon waren 9 unter β -Blocker Therapie und 29 unter Angiotensinrezeptorblockern.

32 der Marfanpatienten wurden genotypisch charakterisiert. Die anderen 13 Patienten wurden nicht auf eine FBN1 Mutation getestet weil sie oder Ihre Eltern die genetische Analyse ablehnten, kein weiterer Kontakt nach der Empfehlung zur Gendiagnose stattfand oder zum Zeitpunkt unserer Studie noch keine Ergebnisse vorlagen.

Die Patienten mit vorhandener genetischer Mutationsanalyse teilten wir zwei Gruppen zu: Mutationen, welche typischerweise zu einem komplett fehlenden oder unvollständigen Genprodukt führen bezeichneten wir als „schwer“ ($n=17$, 53%). Hierunter fallen große und out-of-frame Deletionen oder Insertionen von mehr mindestens einem Exon, Nonsense Mutationen und Splice Site Mutationen die mit großer Wahrscheinlichkeit zum Überspringen eines Exons führen. Bei allen schweren Mutationen ist von einer stark verminderten bis fehlenden Restaktivität des Genproduktes auszugehen.

Dagegen bezeichneten wir Mutationen, welche zu einem Vollständigen aber strukturell veränderten Genprodukt führen als „mild“ ($n=15$, 47%). Hierbei handelt es sich um Missense

Punktmutationen und In-Frame Deletionen oder Insertionen bei denen von einer nur wenig eingeschränkten Restaktivität des Genproduktes auszugehen ist (Collod-Beroud et al., 2003).

Den Marfan-Patienten wurden 40 alterskorrelierte gesunde Kontrollen gegenübergestellt. Ihr mittleres Alter betrug 20 ± 8 Jahre. Bei keiner der Kontroll-Probanden lag eine kardiovaskuläre oder sonstige chronische Erkrankung vor. Dies wurde anamnestisch und echokardiographisch ausgeschlossen.

Tabelle 1: Charakteristika von Probanden und gesunden Kontrollen

	Marfanpatienten	Kontrollen	p
N	45	40	
Alter [Jahre]	25 ± 15	20 ± 8	NS
N Operierte	14	0	
Alter bei Operation [Jahre]	27 ± 14		
Follow up [Jahre]	$3,5 \pm 3,7$		
leichte Mutation	15		
schwere Mutation	17		
β-Blocker	9		
AT1-Hemmer	29		

3.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei allen Patienten und Kontrollen wurde ein 12-Kanal EKG mit dem Siemens Recorder (Siemens, Erlangen, Deutschland), mit der Standardgeschwindigkeit von 50mm/s und 1mV/cm aufgezeichnet. In jeder Ableitung wurde die QRS- und korrigierte QRS-Zeit gemessen.

3.3 Konventionelle Echokardiographie und TDI

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem 2,5 – 3,5 MHz Phased-Array Schallkopf und dem VingmedVivid 9 Ultraschallsystem (GeneralElectric, Fairfield, Connecticut, US) durchgeführt. Zuerst fand eine konventionelle echokardiographische Unter-

suchung nach den Empfehlungen der Europäischen Echokardiographiegesellschaft statt (Vahanian et al., 2007).

Tricuspidal und mitral-annular plane systolic excursion (TAPSE und MAPSE) wurden im 2D Echokardiographiebasierten M-Mode aus dem apikalen Vier-Kammer-Blick gemessen, wobei die Cursor-Position auf der freien lateralen Wand des Trikuspidal- und Mitralringes positioniert wurde. Eine signifikante Mitralinsuffizienz wurde definiert als ein Rückfluss von mehr als 4 cm² oder mehr als 20% der Fläche des linken Vorhofs. Ein Mitralprolaps wurde definiert als eine systolische Vorwölbung eines oder mehrerer Segel der Mitralklappe von mehr als 2 mm über die Mitralringebene hinaus in den linken Vorhof.

Eine signifikante Aorteninsuffizienz wurde definiert, wenn die Ratio aus der Breite des Rückflusstroms in der Klappenebene und der Größe des linksventrikulären Ausflustraktes, gemessen in der parasternalen langen Achse, größer als 0,25 war (de Witte et al., 2011).

Die Aortendiameter wurden auf Ebene der Aortenklappe von Vorderkante zu Vorderkannte gemessen. Aortenwurzel und sinutubularer Übergang in der langen parasternalen Achse. Bei ausreichend guten Schallbedingungen wurde der Diameter der Aorta descendens in der subcostalen langen Achse gemessen.

Die Funktionsanalyse des linken Ventrikels mittels Dopplersonographie wurde nach einem bereits beschriebenen Protokoll durchgeführt (Hatle, 1984). Die Geschwindigkeiten der frühen (E-wave) und späten (A-wave) transmitralen Flüsse und die diastolische Zeit wurden gemessen sowie der linksventrikuläre Tei Index ermittelt (de Witte et al., 2011; Tei, 1995).

Anschließend wurden die Probanden mittels farbcodierter Dopplersonographie (colour doppler myocardial imaging CDMI) untersucht. Dabei wurden im apikalen Vierkammerblick die basalen Anteile der freien Wand des linken Ventrikels sowie des interventrikulären Septums gemessen. Alle Daten wurden bei hohen Bildraten von mindestens 150 Bildern/Sek erhoben. Um diese hohen Bildraten zu erzielen wurden die freie linksventrikuläre Wand und das interventrikuläre Septum separat mit einem kleinen 2D Winkel aufgenommen (Kiotsekoglu et al., 2011)

Die CDMI Daten wurden digital gespeichert und auf einen Computer Arbeitsplatz übertragen um die offline Analyse der regionalen myokardialen Geschwindigkeitskurven durchzuführen. Dazu wurde die Echopack Software verwendet. (General Electrics, Fairfield, Connecticut, US) Aus den myokardialen Geschwindigkeitskurven wurde die systolische (S-Wave), frühe dias-

tolische (E-Wave) und atriale (A-Wave) myokardiale Kontraktionsbewegung bestimmt, sowie auch die maximale Geschwindigkeit der myokardialen Bewegung während der isovolumetrischen Akzeleration. Außerdem wurde der Isovolumetrische Akzelerations Index (IVA) berechnet (Vogel et al., 2002) .

3.4 2D Speckle Tracking Echokardiographie

Für die 2D Speckle Tracking Echokardiographie wurde der linke Ventrikel im konventionellen Vierkammerblick und der kurzen Achse in der Papillarmuskelebene in der linkslateralen Dekubitus Position aufgenommen. Ziel war es, eine möglichst gute Abgrenzung zwischen Myokard und Endokard zu erreichen. Es wurden jeweils Aufnahmen über drei Herzzyklen gemacht und als Cine Loop gespeichert. Alle Aufnahmen hatten eine Bildrate von 50-80 Bildern/S. Die Auswertung erfolgte nach der Übertragung in eine Image Datenbank mit der 2D-Speckle Tracking Software. (Echo Pack, GE, US)

Aus den 2D-Speckle Tracking Aufnahmen wurde die mittlere longitudinale Geschwindigkeit, Strain Rate und der Strain berechnet. Dies geschah jeweils für die basale, mittlere und apikale Region der freien lateralen Wand des linken und rechten Ventrikels und des interventrikulären Septums. Des Weiteren wurden der mittlere radiale zirkumferenzielle Strain und die Strain Rate aus den sechs Segmenten der kurzen Achse berechnet (Geyer et al., 2010).

3.5 Real Time 3D Speckle Tracking Echokardiographie RT3DE

Die Aufnahmen für die RT3DE wurden im apikalen Vierkammerblick mit einem 3D Matrix Array Transducer (Vingmed Vivid 9 ultrasoundsystem, General Electrics, Fairfield, Conneticut, US) aufgenommen. Es wurde ein Weitwinkel „fullvolume“ Modus genutzt, in dem 6 keilförmige Subvolumina über 6 Herzzyklen erfasst wurden. Dabei hielt der Proband den Atem an, um Artefakte zu vermeiden. Das Resultat waren Aufnahmen mit einer Auflösung von 6 Bildern pro Herzzyklus, mit einer Bildrate von mindestens 42/Sek. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, den gesamten Ventrikel und Vorhof im 3D pyramidal Volumen abzubilden. Mit derselben Methode wurde auch der rechte Vorhof für die RT3DE aufgenommen.

Die Aufnahmen wurden im DICOM Format gespeichert und auf seperate Arbeitscomputer zur offline Analyse übertragen. Die Daten wurden von einem Untersucher ausgewertet, der

hinsichtlich der genetischen Diagnose verblindet war. Die Auswertung erfolgte für den linken Ventrikel mit der 3D Wall Motion Tracking Software 4D Auto LVQ™ (GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, US) und für die Vorhöfe mit der Tom Tec Imaging Systems Software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschlesheim, Deutschland) (Hansegard et al., 2009; Cameli et al. 2012).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV EF) wurde mit der folgenden

Formel berechnet: $LV\ EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$. Der globale longitudinale, zirkumferentielle und radiale Strain wurde automatisch von der Software berechnet (Seguela et al., 2012). Außerdem wurde von der Software der Flächen Strain, eine Integration von longitudinalen und zirkumferentiellen Deformationen berechnet (Wen et al. 2011).

Für die Bewertung des linken und rechten Vorhofs wurde die Endokardgrenze in drei Ebenen und zu zwei Zeitpunkten im Herzzyklus manuell markiert, dabei wurden die pulmonalen Venen, der Koronarsinus und deren Anhänge ausgespart. Die Messungen wurden in dem Bild mit der größten atrialen Dimension, also korrespondierend zur ventrikulären Endsystole, unmittelbar vor der Öffnung der Atrioventrikularklappen gestartet. Dann wurde der Frame mit der kleinsten atrialen Dimension, korrespondierend zur ventrikulären Enddiastole, unmittelbar vor Öffnung der Atrioventrikularklappen gewählt und dieselbe manuelle Markierung der Endokardgrenze vorgenommen. Die Software erstellt dann eine Zeit-Volumen-Kurve. Aus der Kurve wurde das links- und rechtsatriale Kick Volumen kurz vor der p-Welle abgelesen. Die Reservoirfunktion, Pumpfunktion und Ejektionsfraktion der Vorhöfe wurde nach den folgenden Formeln (am Beispiel des linken Vorhofs) berechnet: (Riesenkampp et al., 2010; Cameli et al., 2012)

Reservoirfunktion= $((LA\ Vol_{max}) - (LA\ Vol\ Kick)) / (LA\ vol_{max})$.

Pumpfunktion= $((LA\ Vol\ Kick) - (La\ vol\ min)) / (LA\ vol\ kick)$

LA EF= $((LA\ Vol_{max}) - (LA\ Vol\ min)) / LA\ vol_{max}$

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der SPSS Software 15.0 (SPSS inc. Chicago, IL, USA). Alle kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder bei nicht Normalverteilung als Median und Streubreite dargestellt. Kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung wurden mit dem T-Test für unverbundene Stichproben verglichen, nicht Normalverteilte mit dem Mann-Whitney-Test. Korrelationen wurden anhand der Pearson-Korrelation für normalverteilte Variablen und anhand der Spearman-Korrelation für nicht normalverteilte Variablen beurteilt. Mit Hilfe einer multivariaten Analyse wurde der Einfluss von Alter, Aortenwurzel Diameter, stattgehabter Operation und Schwere der Genmutation auf die im 3D Echo festgestellte LV EF überprüft. Dabei wurden sowohl vorwärts als auch rückwärts Selektionen der Variablen durchgeführt.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika

In der Gruppe der Marfanpatienten waren etwas mehr weibliche als männliche Patienten vertreten. Außerdem waren die Probanden der Marfangruppe im Schnitt größer als die gesunden Probanden. ($173,99 \pm 22,18$ cm vs. $168,55 \pm 14,50$ cm, $p=0,02$).

Alle Probanden waren im Sinusrhythmus, wobei die Marfanpatienten gegenüber den Kontrollen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz hatten. ($73,6 \pm 13,74$ vs. $67,36 \pm 12,73$ /min, $p=0,027$).

Der systolische Blutdruck der Marfanpatienten lag bei $115,12 \pm 19,06$ mmHg, der diastolische bei $66,45 \pm 10,13$ mmHg.

Diese und weitere klinische Charakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klinische charakteristika

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
Alter	$24,82 \pm 15,44$	$20,13 \pm 7,81$	0,262
Männer	26	28	0,184
Größe [cm]	$173,99 \pm 22,18$	$168,55 \pm 14,50$	0,02
Gewicht [kg]	$18,50 \pm 29,15$	$60,95 \pm 16,33$	0,224
BSA [m^2]	$1,70 \pm 0,45$	$1,64 \pm 0,27$	0,224
Herzfrequenz [Schläge/min]	$73,60 \pm 13,74$	$67,26 \pm 12,73$	0,027
Systolischer RR [mm Hg]	$115,12 \pm 19,06$		
Diastolischer RR [mm Hg]	$66,45 \pm 10,13$		

4.2 Evaluation Linker Ventrikel

4.2.1 Morphologie und Funktionsanalyse des LV mittels konventionellem Echo, Doppler und TDI.

16 der Marfan-Patienten hatten einen Prolaps der Mitralklappe, 14 wiesen eine leichte Insuffizienz auf. Eine leichtgradige Aorteninsuffizienz wurde bei 13 der Marfanpatienten festgestellt.

Der Durchmesser der Aortenklappe war nicht signifikant größer bei den Marfanpatienten als bei den Kontrollen ($22,61 \pm 4,10$ mm vs. $21,28 \pm 3,19$ mm, $p = 0,180$). Dagegen war der Aortenwurzeldurchmesser und der Durchmesser am Sinutubulären Übergang signifikant größer bei den Marfanpatienten. ($34,12 \pm 9,35$ mm vs. $26,07 \pm 3,63$ mm, $p = 0,000$ und $26,73 \pm 7,27$ mm vs. $20,55 \pm 3,60$ mm, $p = 0,002$). 19 Marfanpatienten (42%) hatten eine signifikant dilatierte Aortenwurzel, wobei Signifikant definiert wurde als Diameter größer Mittelwert+2SD bei den Kontrollen.

Tabelle 3: Charakteristika Klappen und Aorta

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
Mitralprolaps	16	0	
Milde Mitralinsuffizienz	14	0	
Milde Aorteninsuffizienz	13		
Aortenklappendiameter [mm]	$22,61 \pm 4,10$	$21,28 \pm 3,19$	0,18
Aortenwurzeldiameter [mm]	$34,12 \pm 9,35$	$26,07 \pm 3,63$	0,00
Aortenwurzeldilatation	19	0	
Diameter am sinutubulären Übergang [mm]	$26,73 \pm 7,26$	$20,55 \pm 3,60$	0,002

In der Funktionsanalyse des linken Ventrikels und Septums mittels konventioneller Kardioechographie konnte bei der Volumenanalyse und Fractional Shortening im M-Mode, dem Dopplerbasierten Tei-Index oder der TDI basierten systolischen Geschwindigkeit zwischen den Marfanpatienten und den Kontrollen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Dagegen war die MAPSE im M-Mode signifikant verringert ($17,31 \pm 3,31$ vs. $19,00 \pm 2,49$ mm, $p=0,005$). Genauso verhielt sich das dopplerbasierte aortale Geschwindigkeits/Zeit-Integral (VTI) ($25,37 \pm 11,91$ vs. $27,06 \pm 4,66$ cm, $p=0,001$) und die im TDI erfasste systolische Geschwindigkeit in der lateralen Wand des LV ($10,52 \pm 3,99$ vs. $12,15 \pm 2,01$ cm/Sek., $p=0,030$)

Die Ergebnisse der Untersuchung sind ausführlich in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse konventionelles Echo, Doppler, TDI

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
M-Mode LV EDD [mm]	$9,79 \pm 2,56$	$9,19 \pm 1,58$	0,291
M-Mode LV ESD [mm]	$31,98 \pm 8,14$	$30,33 \pm 4,13$	0,511
LV FS [%]	$37,33 \pm 7,05$	$37,31 \pm 4,35$	0,686
MAPSE [mm]	$17,31 \pm 3,31$	$19,00 \pm 2,49$	0,005
LV E/A ratio	$1,68 \pm 0,65$	$2,09 \pm 0,57$	0,001
LV ICT [ms]	$46,18 \pm 22,18$	$43,05 \pm 15,82$	0,581
LV IVRT [ms]	$29,91 \pm 23,33$	$42,77 \pm 24,13$	0,019
LV Tei Index	$0,25 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,09$	0,247
TDI BS velocity S [cm/sec]	$8,74 \pm 2,51$	$9,41 \pm 1,46$	0,095
Aortic VTI [cm]	$25,37 \pm 11,91$	$27,06 \pm 4,66$	0,001
TDI BS velocity E' [cm/sec]	$11,16 \pm 3,47$	$13,76 \pm 2,58$	0,000
TDI BS velocity A [cm/sec]	$8,04 \pm 3,08$	$7,30 \pm 2,01$	0,397
TDI BS E/E'	$8,08 \pm 3,98$	$7,02 \pm 2,07$	0,38
TDI BL velocity S [cm/sec]	$10,52 \pm 3,99$	$12,15 \pm 2,01$	0,030
TDI BL velocity E [cm/sec]	$13,23 \pm 4,37$	$18,47 \pm 3,26$	0,000
TDI BL velocity A [cm/sec]	$7,91 \pm 3,88$	$7,21 \pm 2,10$	0,873
TDI BL E/E'	$6,93 \pm 3,63$	$5,11 \pm 1,37$	0,047

Abkürzungen:

LV: linker Ventrikel, EDD: Enddiastolische Dimension, ESD: endsystolische Dimension, FS: fractional shortening, MAPSE: mitral annular plane systolic excursion, S: systolisch, E: early diastolic-frühdiastolisch, A: late diastolic-spätdiastolisch, ICT: Isovolumetrische Kontraktionszeit, IVRT: Isovolumetrische Relaxationszeit, VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral, TDI: tissue Doppler imaging-Gewebe Doppler, BS: basal septal, BL: basal lateral

Bei der Betrachtung der diastolischen Funktion war im Doppler die E/A Ratio bei den Marfanpatienten signifikant verringert. ($1,68 \pm 0,65$ vs. $2,09 \pm 0,57$, $p=0,001$). Auch die Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) war gegenüber den Kontrollen verkürzt. ($29,91 \pm 23,33$ vs. $42,77 \pm 24,13$ ms, $p=0,019$). Die E/E' Ratio der lateralen Wand des linken Ventrikels war signifikant erhöht ($6,93 \pm 3,63$ vs. $5,11 \pm 1,37$, $p=0,047$). Siehe auch hierzu Tabelle 4.

4.2.2 2D Speckle Tracking Echokardiographie LV

Mit der 2D-STE Methode ließen sich weder in der lateralen Wand noch im interventrikulären Septum Unterschiede im longitudinalen oder radialen Strain feststellen. Dagegen war der systolische zirkumferenzielle Strain des LV in der Marfangruppe deutlich verringert. ($19,01 \pm 5,38$ vs. $20,76 \pm 3,41$ %, $p=0,029$).

Die Ergebnisse aus den 2D-STE Untersuchungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: 2D STE Parameter

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
longitudinale Parameter			
2-D STE mean velocity septal S [cm/sec]	$4,04 \pm 0,95$	$4,82 \pm 1,47$	0,008
2-D STE mean velocity septal E [cm/sec]	$5,42 \pm 2,07$	$7,08 \pm 1,64$	0,000
2-D STE mean velocity septal A [cm/sec]	$3,48 \pm 1,14$	$3,48 \pm 1,06$	0,979
2-D STE mean velocity LW S [cm/sec]	$6,22 \pm 1,95$	$7,12 \pm 1,89$	0,029
2-D STE mean velocity LW E [cm/sec]	$7,11 \pm 2,03$	$9,21 \pm 2,06$	0,000
2-D STE mean velocity LW A [cm/sec]	$4,13 \pm 3,94$	$2,96 \pm 1,12$	0,104
2-D STE mean long Strain septal S [%]	$20,28 \pm 4,67$	$20,51 \pm 2,23$	0,932
2-D STE mean long Strain LW S [%]	$19,26 \pm 4,09$	$18,29 \pm 2,84$	0,169
Zirkumferentielle Parameter			
2-D STE mean zirk Strain LV S [%]	$19,01 \pm 5,38$	$20,76 \pm 3,41$	0,029
Radiale Parameter			
2-D STE mean radial Strain LV S [%]	$35,01 \pm 16,71$	$38,35 \pm 11,74$	0,095

Die Geschwindigkeit der systolischen Verformung war bei den Marfanpatienten in der lateralen Wand und im Septum verringert. (LW: $6,22 \pm 1,95$ vs. $7,12 \pm 1,89$ cm/Sek., $p=0,029$, IVS: $4,04 \pm 0,95$ vs. $4,82 \pm 1,47$ cm/Sek., $p=0,008$)

4.2.3 3D Speckle Tracking Echokardiographie LV

Sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen des LV zeigte im 3D Echo bei den Marfanpatienten erhöhte Werte gegenüber den Kontrollen (EDV/BSA: $77,34 \pm 24,19$ vs. $64,95 \pm 7,73$ ml/m², $p=0,012$; ESV/BSA: $33,95 \pm 15,67$ vs. $24,94 \pm 4,92$ ml/m², $p=0,005$). Die Ejektionsfraktion war bei den Marfanpatienten signifikant geringer als bei den Kontrollen ($57,43 \pm 7,51$ vs. $62,69 \pm 4,76$ %, $p=0,000$). Dabei bestand innerhalb der Marfangruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich der EF zwischen operierten und nicht operierten Patienten. ($56,67 \pm 6,40$ vs. $59,17 \pm 9,72$ %, $p=0,29$). Bei den Marfanpatienten bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion des LV und dem Diameter der Aortenwurzel ($r=0,4$, $p=0,013$), nicht aber mit der Herzfrequenz oder dem Alter der Patienten.

Aber auch Marfanpatienten ohne signifikante Erweiterung der Aortenwurzel hatten gegenüber den Kontrollen eine signifikant verminderte EF ($59,14 \pm 7,38$ vs. $62,69 \pm 4,76$ %, $p=0,033$).

Die im 3D Speckle Tracking Echo gemessene Verformung des linken Ventrikels war in allen Ebenen signifikant geringer bei den Marfanpatienten (Longitudinal: $p=0,000$, zirkumferentiell: $p=0,000$, Flächenstrain: $p=0,000$, radial: $p=0,000$). Die genauen Daten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Bei den Marfanpatienten bestand darüber hinaus eine signifikante Korrelation zwischen Aortenwurzelndiameter und longitudinalem Strain ($r=-0,61$, $p=0,000$), zirkumferentiellen Strain ($r=-0,46$, $p=0,011$), Flächen Strain ($r=-0,56$, $p=0,000$) und radialem Strain ($r=-0,54$, $p=0,000$).

Verglichen mit den Kontrollen hatten auch die Marfanpatienten ohne erweiterte Aortenwurzel signifikant verminderte Verformungsparameter (longitudinaler Strain [%]: $15,95 \pm 2,77$ vs. $17,90 \pm 2,01$, $p=0,013$, zirkumferentieller Strain [%]: $14,82 \pm 2,56$ vs. $16,82 \pm 2,17$, $p=0,003$, Area Strain [%]: $27,41 \pm 3,66$ vs. $30,51 \pm 2,61$, $p=0,001$, radialer Strain [%]: $27,41 \pm 3,66$ vs. $30,59 \pm 2,76$, $p=0,004$).

Tabelle 6: 3D Echokardiographie Parameter

Variable	MFS patients	Control	p-value
LV EDV/BSA [ml/m ²]	77,34 ±24,19	64,95±7,73	0,012
LV ESV/BSA [ml/m ²]	33,95±15,67	24,94±4,92	0,005
LV EF [%]	57,43±7,51	62,69±4,76	0,000
LV CO [l/min]	5,05±1,85	4,41±0,91	0,173
LV mean longitudinal Strain [%]	14,85±2,89	17,90±2,01	0,000
LV meancircumferentialStrain [%]	13,93±2,81	16,82±2,17	0,000
LV meanareaStrain [%]	25,76±4,43	30,51±2,61	0,000
LV mean radial Strain [%]	38,66±8,77	47,41±5,85	0,000

Abkürzungen: LV: linker Ventrikel, EDV: Enddiastolisches Volumen, ESV: Endsystolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, EF: Ejektionsfraktion, CO: cardiacoutput - Auswurfleistung.

Tabelle 7: Korrelationen der 3D Parameter

Korellation zwischen	r	p
LV EF - Diameter Aortenwurzel	0,40	0,013
LV EF - Alter	0,15	0,360
LV EF - Herzfrequenz	0,90	0,583
Diameter Aortenwurzel - longStrain	-0,61	0,000
Diameter Aortenwurzel - zirkStrain	-0,46	0,011
Diameter Aortenwurzel - Flächen Strain	-0,56	0,000
Diameter Aortenwurzel - radialer Strain	0,540	0,000

Die genaue Analyse der regionalen Verformbarkeit des LV ergab, dass die Marfanpatienten in nahezu allen Regionen eine signifikant verminderte Verformung und damit Funktion aufwiesen als die Kontrollen. Die genauen Ergebnisse für die einzelnen Regionen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: regionale Verformbarkeit des LV im 3D STE

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
longitudinale Verformung [%]			
basal	11,40±4,57	13,86±2,85	0,005
mitte	17,10±4,05	19,75±3,13	0,004
apikal	14,80±3,62	19,00±2,88	0,000
antroseptal	14,11±6,45	18,74±3,88	0,001
septal	14,75±3,51	17,56±2,69	0,000
inferior	15,23±3,39	17,68±2,36	0,002
posterior	13,19±5,91	15,03±4,17	0,89
Lateral	14,69±2,96	16,80±2,88	0,008
anterior	13,31±4,77	17,31±2,45	0,000
zirkumferentielle Verformung [%]			
basal	13,08±2,52	14,49±3,51	0,010
mitte	15,25±3,04	18,07±2,23	0,000
apikal	12,70±4,64	15,16±3,84	0,015
antroseptal	14,86±5,79	18,58±3,95	0,004
septal	12,33±4,25	14,85±3,64	0,019
Inferior	14,10±4,06	15,70±3,20	0,066
posterior	12,74±4,46	15,50±3,42	0,028
lateral	13,23±5,81	17,42±4,53	0,003
anterior	15,38±5,56	18,49±4,22	0,007
Flächenverformung [%]			
Basal	21,69±5,78	26,08±3,95	0,009
Mitte	28,82±5,53	33,52±3,20	0,000
Apikal	24,70±6,57	29,71±4,82	0,001

Ergebnisse			
antroseptal	25,74±9,16	33,26±5,04	0,000
Septal	24,75±5,55	28,39±3,59	0,005
Inferior	25,58±4,31	29,91±3,98	0,000
posterior	23,44±6,39	27,71±4,81	0,008
Lateral	24,81±5,80	30,12±4,01	0,000
anterior	24,94±8,84	29,75±3,91	0,026
radiale Verformung [%]			
Basal	31,35±8,96	38,50±7,20	0,008
Mitte	43,43±10,74	52,03±7,39	0,000
Apikal	37,20±13,93	46,67±10,13	0,001
antroseptal	37,73±15,75	51,14±11,31	0,000
Septal	34,73±9,89	41,91±7,82	0,003
Inferior	39,29±10,46	45,07±8,62	0,016
posterior	34,20±10,10	41,03±9,64	0,019
Lateral	38,26±9,90	48,23±8,08	0,000
anterior	37,36±15,23	47,11±9,43	0,006

Beim Vergleich zwischen Marfanpatienten mit schwerer und leichter Mutation im Fibrillin-1 Gen, hatten die Patienten mit einer schweren Mutation eine signifikant niedrigere LV EF (60,92±4,71 vs. 55,20±7,03 %, p=0,033, siehe auch Abbildung 1). Ebenso war der zirkumferenzielle Strain (15,00±3,16 vs. 12,33±1,95 %, p=0,01), Flächen Strain (26,93±4,29 vs. 23,53±3,64 %, p=0,03) und radiale Strain (40,79±8,36 vs. 34,60±6,30 %, p=0,037) bei den Patienten mit einer schweren Mutation erniedrigt. Der longitudinale Strain unterschied sich dagegen nicht signifikant zwischen Patienten mit schwerer und leichter Mutation. Siehe hierzu auch Abbildung 2.

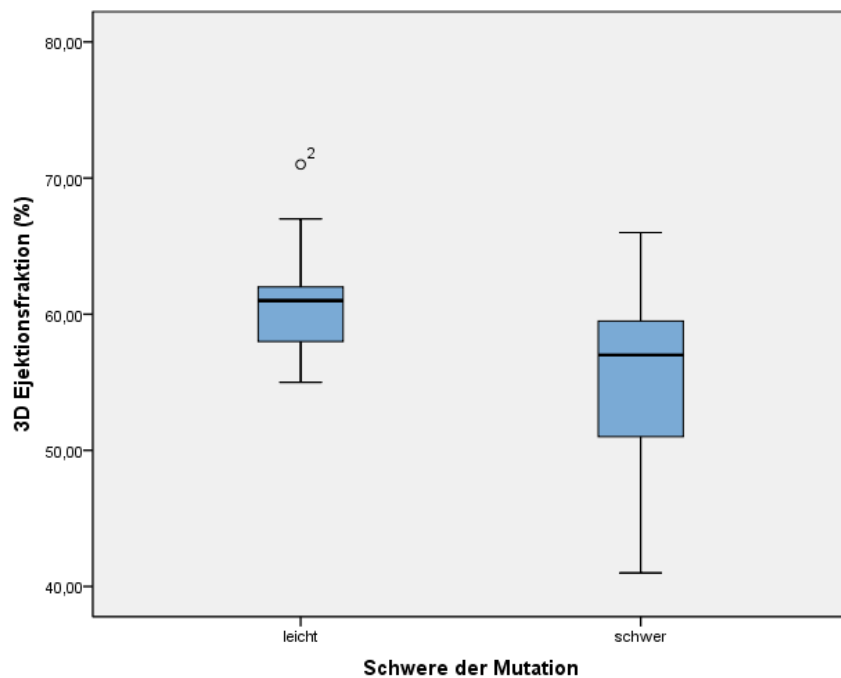


Abbildung 12: Vergleich der 3D EF zwischen Marfanpatienten mit schwerer und leichter Mutation. Die EF ist signifikant niedriger bei Patienten mit schwerer Mutation.

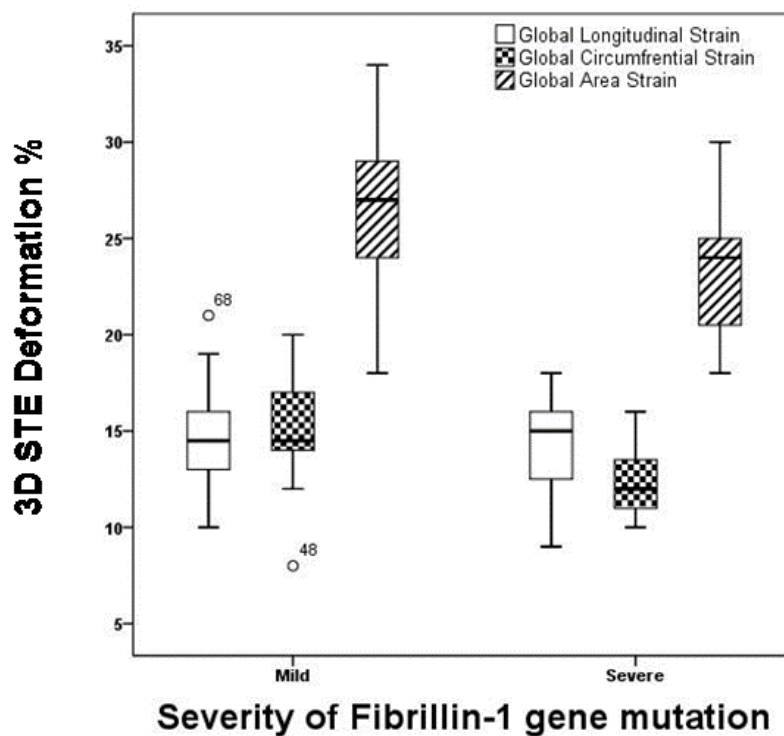


Abbildung 13: Vergleich der systolischen Verformung zwischen Patienten mit leichter und schwerer Mutation. Der zirkumferentielle und Flächenstrain ist bei schwerer Mutation erniedrigt, der longitudinale Strain zeigt keinen signifikanten Unterschied.

In der Marfangruppe wurde eine multivariate Analyse mit den folgenden Parametern durchgeführt: Alter des Patienten, schwere der Mutation, Augenbeteiligung, Operation, Aortenwurzeldiameter. Es sollte der Einfluss der Variablen auf die im 3D STE bestimmte LV

EF und Deformationsparameter überprüft werden. Die schwere der Mutation hatte signifikanten Einfluss auf die LV EF ($p=0,011$), den zirkumferentiellen Strain ($p=0,024$) und den Flächenstrain ($p=0,03$). Für die anderen Parameter konnte kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

4.3 Evaluation Linkes Atrium

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten Marfanpatienten ein signifikant größeres enddiastolisches Volumen ($p=0,003$) und eine verminderte Reservoirfunktion ($p=0,003$). Die Pumpfunktion war in beiden Gruppen gleich. Siehe hierzu auch Tabelle 9.

Tabelle 9: Evaluation des LA mit 3D Echo

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
LA EDV/BSA [ml/m^2]	11,77 \pm 7,23	7,71 \pm 2,14	0,001
LA ESV/BSA [ml/m^2]	25,84 \pm 10,78	22,0 \pm 6,34	0,323
LA Kick volume [ml/m^2]	28,46 \pm 21,15	18,55 \pm 7,55	0,04
LA Reservoir Funktion [%]	39,59 \pm 13,49	47,32 \pm 12,65	0,003
LA pump function [%]	26,85 \pm 9,78	30,37 \pm 7,51	0,102
LA EF [%]	55,95 \pm 10,26	62,79 \pm 12,00	0,000

Die schwere der Mutation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pump- oder Reservoirfunktion. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen der Reservoirfunktion und dem Alter der Marfanpatienten ($r=-0,55$, $p=0,001$), sowie zwischen der Reservoirfunktion und dem Aortenwurzeldiameter ($r=-0,43$, $p=0,009$). Die Pumpfunktion der Marfanpatienten korrelierte nicht mit dem Alter der Patienten. Eine Korrelation bestand allerdings zwischen Pumpfunktion des LA und systolischem ($r=0,45$, $p=0,010$) und diastolischem ($r=0,56$, $p=0,001$) Blutdruck.

Im Vergleich zwischen operierten und nicht operierten Marfanpatienten wiesen die Patienten nach Operation eine signifikant verminderte Reservoirfunktion (39,59 \pm 13,49 vs. 47,32 \pm 12,65 %, $p=0,003$), LA EF (55,95 \pm 10,26 vs 62,79 \pm 12 %, $p=0,000$) auf. Die Pumpfunktion war bei operierten und nicht operierten Marfanpatienten gleich ($p=0,100$)

4.4 Evaluation Rechter Ventrikel

Im Vergleich zu den gesunden Probanden war bei den Marfanpatienten die Auslenkung der Trikuspidalklappe TAPSE ($23,45 \pm 4,88$ vs. $25,87 \pm 5,11$ mm, $p=0,028$) und der Isovolumetrische Akzelerationsindex ($0,31 \pm 0,07$ vs. $0,37 \pm 0,13$, $p=0,046$) signifikant vermindert. Das planimetrisch erhobene enddiastolisch und endsystolische Volumen war bei beiden Gruppen gleich, die Ejektionsfraktion war bei den Marfanpatienten signifikant geringer ($p=0,007$). Siehe hierzu auch Tabelle 10. Innerhalb der Marfangruppe bestand kein Unterschied hinsichtlich der Schwere der Mutation.

In der 2D STE war die mittlere Geschwindigkeit der systolischen Verformung der lateralen Wand des RV signifikant geringer bei den Marfanpatienten ($p=0,005$), der Strain war dagegen bei beiden Gruppen gleich.

Tabelle 10: Evaluation des RV

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
TAPSE [mm]	$23,45 \pm 4,88$	$25,87 \pm 5,11$	0,028
TDI RV IVA Index	$0,31 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,13$	0,046
2D EDV [ml]	$51,80 \pm 29,75$	$46,18 \pm 13,26$	0,747
2D ESV [ml]	$25,15 \pm 15,16$	$19,13 \pm 7,44$	0,187
2D EF [%]	$48,52 \pm 25,49$	$59,39 \pm 8,47$	0,007
2D STE Geschwindigkeit [cm/Sek]	$6,93 \pm 2,16$	$8,16 \pm 1,55$	0,005
2D STE Strain [%]	$28,10 \pm 7,02$	$27,19 \pm 3,32$	0,756

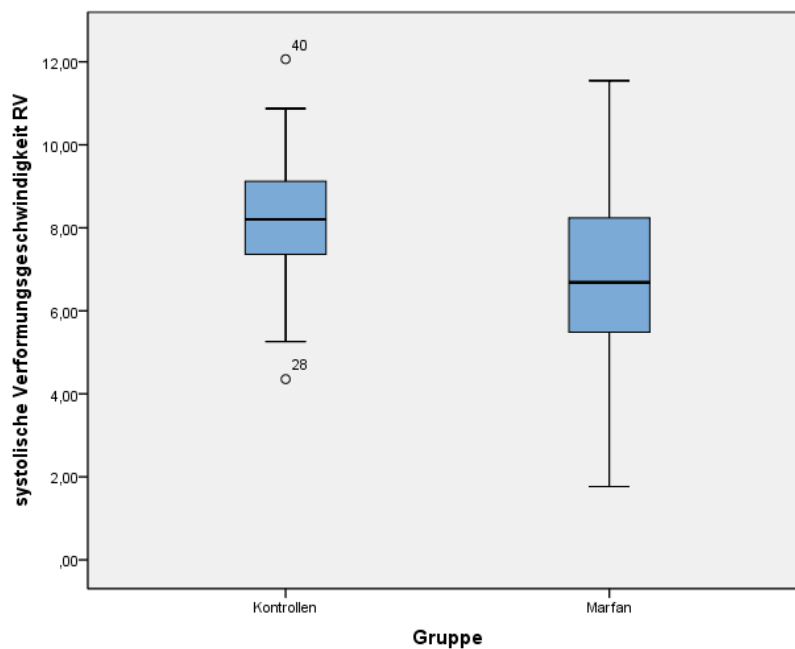


Abbildung 14: Vergleich der systolischen Verformungsgeschwindigkeit zwischen Marfanpatienten und Gesunden. Bei den Patienten verformt sich der rechte Ventrikel langsamer als bei Gesunden.

4.5 Evaluation des Rechten Atrium

Das im 3D STE ermittelte und auf die Körperoberfläche bezogene enddiastolische und end-systolische Volumen des rechten Vorhofs unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, die RA Ejektionsfraktion war dagegen bei den Marfanpatienten vermindert ($p=0,049$). Die Pumpfunktion war bei beiden Gruppen gleich, die Reservoirfunktion zeigte sich bei den Marfanpatienten deutlich vermindert ($p= 0,009$). Ausführlich sind die Ergebnisse in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Volumina und Funktion des RA

Variable	Marfanpatienten	Kontrollen	p-Wert
ESV/BSA [ml/m ²]	24,24±7,81	27,17±8,25	0,155
EDV/BSA [ml/m ²]	14,71±9,46	12,34±4,54	0,477
EF [%]	46,62±11,10	51,77±10,84	0,049
Reservoirfunktion	10,33±29,70	17,17±8,97	0,009
Pumpfunktion	59,76±32,76	79,01±37,83	0,429

5 Diskussion

Unsere Studie konnte zeigen, dass bei kardial asymptomatischen Marfanpatienten latente myokardiale systolische Dysfunktionen im linken Ventrikel vorlagen, die wir mit 3D STE darstellen konnten. In der vorliegenden Kohorte korrelierte die myokardiale Dysfunktion mit der schwere der Mutation.

5.1 Systolische Links Ventrikuläre Funktion bei MS

Unserem Wissen nach ist diese Studie die Erste, die die regionale und globale Funktion des linken Ventrikels mit 3D Strain Echokardiographie darstellt. Die Datenlage aus den konventionellen Echokardiographie Studien ist eindeutig, was Veränderungen der großen Gefäße und Herzklappen angeht. Uneinigkeit besteht aber weiter bei der Frage, ob beim Marfansyndrom eine primäre Veränderung und damit einhergehende Dysfunktion des Myokards besteht, unabhängig von einer Klappeninsuffizienz oder Dilation der proximalen Aorta (Savolainen et al., 1994; Kiotsekoglu et al., 2011; Roman et al., 1989; Yetman et al., 2003; Scherptong et al., 2011). Einer der Faktoren, welcher die Beantwortung dieser Frage erschwert und für die uneinheitlichen Ergebnisse mitverantwortlich sein dürfte, ist die häufig von der Norm abweichende und teilweise sogar verzerrte Form des linken Ventrikels bei Marfan Patienten. Durch diese klinische Besonderheit ist es notwendig, ein Verfahren anzuwenden, das die myokardiale Funktion direkt misst und dabei nicht auf geometrischen Annahmen zurückgreift. Als echokardiographische Methode erfüllt die 3D STE am besten diese Voraussetzungen. Bewiesen wurde dies auch durch seine Validierung gegen den Goldstandard MRT mit sehr guten Übereinstimmungen (Kleijin et al., 2012; Hansegard et al., 2009).

In unserer Studie konnten wir mit der neuen 3D STE systolische Dysfunktionen nachweisen, die mit den konventionellen Methoden und auch nicht mit der 2D STE detektierbar waren. Wie bereits beschrieben, ist das 2D Speckle Tracking eben durch seine 2D Natur limitiert, da es nur Bewegungen innerhalb einer Ebene verfolgen kann. Im 3D können Speckles in allen Raumrichtungen verfolgt werden, wodurch weniger Artefakte und Hintergrundrauschen entstehen und eine exaktere Analyse möglich wird. Außerdem zeigen viele Marfanpatienten eine Deformation des knöchernen Thorax. Daraus resultiert ein in Relation zur Herzgröße vergrößertes Mediastinum, in welchem sich das Herz stärker lateral bewegen kann. Ein weiterer Faktor, der die Messgenauigkeit der 2D Methoden einschränkt und 3D Echokardiographie für

dieses Patientenkollektiv so interessant macht (Xu et al., 2014; Urbano-Moral et al., 2013; Yu et al., 2013).

In früheren Studien wurde häufig postuliert, dass eine myokardiale Dysfunktion bei Marfanpatienten auf die Dilatation der Aorta und die dadurch erhöhte Nachlast verursacht wäre (Kiotsekoglu et al., 2010). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Erweiterung der Aorta nicht die einzige Ursache für eine schlechtere Ventrikelfunktion sein kann. Die Korrelation zwischen Aortendiameter und myokardialen Funktionsparametern war sehr schwach und in der multivariaten Analyse spielt der Aortendurchmesser statistisch keine Rolle als Einflussfaktor auf die Ventrikelfunktion. Darüber hinaus hatten auch die Marfanpatienten, deren Aortendiameter sich in den physiologischen Grenzen befand, eine reduzierte Myokardfunktion im Vergleich zu den Kontrollen. Somit kommen wir zu demselben Ergebnis wie die Studie von De Witte et al. (De Witte et al., 2011), die ebenfalls zeigen konnte, dass die reduzierte systolische Funktion des LV bei Marfanpatienten nicht durch die verminderte Elastizität der Aorta verursacht wird. Weiter unterstützt werden unsere Ergebnisse durch die MRT Studie von Alpendurada et al. (Alpendura et al., 2010). Auch sie bestätigen das Vorhandensein einer primären Kardiomyopathie bei Marfan-Patienten. Weiterhin gestützt wird unsere These der primären Myokarddysfunktion durch die Beobachtung, dass die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels selbst bei Marfanpatienten mit einer Mitral- oder Aorteninsuffizienz verringert war. Bemerkenswert ist dies vor allem, da bei Patienten mit diesen Vitien aufgrund der erhöhten Vorlast mit einer vergrößerten Ejektionsfraktion zu rechnen wäre. Allerdings war bei der Mehrzahl unserer Patienten die Klappenfunktion normal, sodass weitere Studien nötig wären um dieses Phänomen weiter zu untersuchen.

In der multivariaten Analyse unserer Daten konnten wir zeigen, dass die linksventrikuläre EF und zirkumferentielle Deformation im 3D-STE von der Schwere der Mutation des Fibrillin-1-Gens abhängig waren. Der Einfluss anderer Faktoren auf diese Parameter konnte anhand der multivariaten Analyse nicht nachgewiesen werden. Unser Ergebnis stimmt darin mit der kürzlich veröffentlichten experimentellen Arbeit von Cook et al. überein (Cook et al., 2014). Hier wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der strukturellen und funktionalen Veränderung des Myokard und der Schwere der FBN1 Mutation in Mäusen mit Marfan Syndrom gezeigt.

Interessanterweise war die longitudinale Deformation des linken Ventrikels zwar vermindert bei den Marfan-Patienten gegenüber den Kontrollen. Innerhalb der Marfangruppe zeigte sich aber kein Zusammenhang zwischen der longitudinalen Deformation und der

Schwere der FBN1 Mutation.

Möglicherweise liegt die Erklärung für diese Beobachtung darin, dass der linke Ventrikel vor allem aus zirkumferentiellen Fasern besteht, im Gegensatz zum rechten Ventrikel welcher hauptsächlich aus longitudinalen Fasern aufgebaut ist (Sanchez-Quintana et al., 1995). Damit ist es logisch anzunehmen, dass eine gestörte Gen-Expression sich im linken Ventrikel wesentlich stärker auf die zirkumferentielle und weniger auf die longitudinalen Deformation auswirkt. Wir vermuten, dass es bei Patienten mit einer leichten ventrikulären Dysfunktion zu einem Umbau der zirkumferentiellen Fasern hin zu einer mehr longitudinalen Ausrichtung kommt. So könnte die longitudinale Kontraktionskraft auf Kosten der zirkumferentiellen Funktion kompensiert werden.

Fibrillin-1, Hauptbestandteil der Microfibrillen, findet sich im Myokard physiologischer Weise als ein wichtiger Bestandteil der Extrazellulärmatrix. Insbesondere ist es vermehrt an Stellen nachweisbar, an denen eine Kraftübertragung durch die Myokardkontraktion auf die Extrazellulärmatrix stattfindet (De Backer et al. 2006; Vracko et al., 1990; Kiotsekoglu et al., 2011).

Cook et al. konnten in einer Studie an Mäusen mit Marfan Syndrom zeigen, dass eine verminderte Fibrillin-1 Produktion durch die Kardiomyozyten bereits ausreicht um eine dilative Kardiomyopathie auszulösen. Außerdem gelang es den Autoren dieser Studie, einen kausalen Zusammenhang zwischen der strukturell veränderten Extrazellulärmatrix, mechanisch beeinträchtigten Muskelgewebe und einer abnormen Signal Übertragung im Myokard zu zeigen. (49)

Wie schon in der Einleitung beschrieben führt ein defektes Fibrillin-1 Genprodukt auch zu einer verminderten Sekretion des Wachstumsfaktors TGF- β . Dies resultiert in einen veränderten Strukturellen Aufbau des Myokards (Neptune et al., 2003). Außerdem konnten Creemers und Pinto (Creemers und Pinto, 2011) zeigen, dass TGF- β auch eine Rolle bei der interstitiellen Myokardfibrose unter Druckbelastung spielt. Und auch im Myokard von Patienten mit einer idiopathischen hypertrophen Kardiomyopathie findet sich eine Überexpression von TGF- β (Li et al., 1997).

5.2 Diastolische Links Ventrikuläre Funktion bei MS

Eine Störung der diastolischen Funktion bei Marfanpatienten wurde bereits in einigen früheren Studien beschrieben, unter anderem von Das et al. (Das et al., 2006) und Rybczynski et al. (Rybczynski et al., 2007). Unsere Studie bestätigt das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion. Im Doppler konnten wir eine verminderte E/A-Ratio zeigen, was für eine abnorme Relaxation des linken Ventrikels spricht. Außerdem sind die reduzierte IVRT und E/E'-Ratio des linken Ventrikels ein Hinweis für eine verminderte Relaxation des Ventrikels.

5.3 Atriale Funktion bei MS

Bislang gibt es wenige Studien, welche die Funktion der Vorhöfe bei Marfanpatienten untersucht haben. Als eine der wenigen zeigten Kiotsekoglu et al. (Kiotsekoglu et al., 2009) in ihrer Studie, dass die Reservoirfunktion, Kontraktilität und Fluss bei Marfanpatienten gegenüber Kontrollen vermindert waren. Dies konnten wir mit unserer Studie teilweise bestätigen. Auch wir fanden eine signifikant verminderte atriale Reservoirfunktion bei Marfan-Patienten. Dagegen zeigt die Pumpfunktion keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen. Die Reservoirfunktion des Vorhofs wird hauptsächlich über die systolische Funktion des Ventrikels gesteuert. Daher ist es möglich, dass die verminderte atriale Reservoirfunktion die verminderte systolische Funktion widerspiegelt.

Interessant ist folgende Beobachtung, die wir machen konnten: Normalerweise ist bei Patienten mit abnormer Relaxation der Ventrikel die atriale Pumpfunktion erhöht um die schlechtere Relaxation zu kompensieren (Nishimura et al., 1989). In unserer Studie wiesen die Marfan-Patienten zwar eine verminderte Relaxation auf, welche sich in der verringerten E/A Ratio im Doppler Ultraschall zeigte, die atriale Pumpfunktion war allerdings nicht erhöht, was in diesem Kontext die Spekulation über ein ungenügendes Kompensationsvermögen des Vorhofs zulässt. Erklärt werden könnte dies möglicherweise durch die reduzierte ventrikuläre Compliance der Marfan-Patienten (Park und Marwick, 2011). Die reduzierte ventrikuläre Compliance führt zu einer erhöhten Nachlast im Vorhof und verhindert so einen Anstieg der Pumpfunktion. Um diese Theorie zu beweisen wäre die invasive Messung des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel notwendig. Der Effekt könnte auch durch eine verminderte Kontraktilität des linken Vorhofs erklärt werden, auch hier wären weitere Studien interessant.

5.4 Funktion des Rechtes Ventrikels bei MS

Auch über die Funktion des rechten Ventrikels bei Marfanpatienten gibt es bislang wenig Literatur. De Witte et al. (De Witte et al., 2011) fanden in ihrer Studie zur biventrikulären Dys-

funktion bei Marfanpatienten eine verminderte EF des rechten Ventrikels die erwartungsgemäß stark mit der des linken Ventrikels korrelierte. Kiotsekoglu et al. (Kiotsekoglu et al., 2011) fanden bei ihren Untersuchungen ebenfalls eine systolische und diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels bei den Marfanpatienten. Teilweise war der rechte Ventrikel der Patienten dilatiert. Im Vergleich zu den Kontrollen wiesen die Marfanpatienten im TDI verminderte systolische und diastolische Gewebegeschwindigkeiten auf.

Auch wir konnten eine verminderte Funktion des rechten

Ventrikels in unserer Studie beobachten. Zum einen war die Auslenkung der Trikuspidalklappe TAPSE bei den Marfanpatienten geringer. Auch die im 2D STE erhobene rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und Verformungsgeschwindigkeit waren im Vergleich zu den Kontrollen vermindert. Insgesamt verfestigt sich der Eindruck, dass beim Marfansyndrom myokardiale Dysfunktion des rechten Ventrikels vorliegt. Dies spricht sehr für das Vorliegen einer primären, nicht durch Klappenvitien ausgelösten Dysfunktion, da die Klappen des rechten Herzens typischerweise beim Marfansyndrom seltener als die linken betroffen sind. Betrachtet man weiterhin den Aufbau des rechten Ventrikels, der im Gegensatz zum linken überwiegend aus longitudinalen Fasern besteht, welche subendokardial liegen, wäre es nicht überraschend, wenn diese Fasern und damit auch der rechte Ventrikel empfindlicher gegen die Einflüsse der veränderten Fibrillen wären.

Es wäre interessant, die bisherigen Untersuchungen um die sensitivere 3D STE zu ergänzen.

5.5 Material und Methoden Kritik

Die konventionellen und 2D Speckle-tracking Echokardiographieverfahren sind bereits erprobte und validierte Methoden. Über ihre Vorteile, Nachteile und Möglichkeiten der klinischen Anwendung wurde bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet. Dagegen ist die 3D Echokardiographie ein relativ neues Verfahren, das beim Marfansyndrom noch nicht seinen Weg in die Rutinediagnostik gefunden hat.

Dass es sich beim 3D STE um eine sehr akkurate Methode zur Messung der kardialen Volumina, EF und Myokardfunktion handelt haben zahlreiche Studien, meist im Vergleich zum Goldstandard MRT, bewiesen (Bhave und Klang, 2013).

Kleijn et al. haben sich in einer Studie mit der Reliabilität des 3D SpeckleTrackings befasst. Dabei konnten sie eine sehr gute intra-Observer, inter-Observer und test-retest Reliabilität

sowohl für die Volumina und EF des LV als auch Strain Messungen zeigen (Kleijn et al., 2012).

Auch Bhawe und Klein (Bhawe und Klang, 2013) haben sich mit den Möglichkeiten des 3D STE befasst. Sie fanden, dass nachdem in mehreren Studien Normalwerte für die 3D Echokardiographie definiert wurden, die Methode sich sehr gut eignet um Volumina und Funktion des LV zu beurteilen. Eine Limitierung für den breiten klinischen Einsatz stellt derzeit dar, dass der Umgang mit 3D Echokardiographie nicht Bestandteil der Standardausbildung von Ärzten ist. Zudem ist die offline Analyse relativ zeitintensiv. Wir haben in unserer Studie festgestellt, dass eine semiautomatische Verfolgung des Myokards, bei der der Untersucher mehrere Punkte manuell markiert und die Verfolgung des Myokards anschließend nochmals überprüft und gegebenenfalls korrigiert zu besseren Ergebnissen führt, als die vollautomatische Verfolgung und Auswertung durch die Software. Dadurch wird die Auswertung aber natürlich noch zeitintensiver und ein geschulter Untersucher ist notwendig. Es ist zu hoffen, dass die vollautomatische Myokardverfolgung und Auswertung in Zukunft noch technische Verbesserungen erfährt und dann einfacher in den klinischen Alltag zu integrieren ist. Dann kann die 3D Echokardiographie insbesondere auch beim Marfansyndrom einen wertvollen Beitrag zur frühen Erkennung von myokardialen Dysfunktionen und einer Einschätzung der Prognose der Patienten geben.

Über die Beurteilung der Ventrikel hinaus stellt die 3D Echokardiographie auch eine neue und gute Methode dar, um die atriale Funktion zu beurteilen. Das zeigten auch Cameli et al. (Cameli et al., 2012) in ihrer Studie. 3D STE liefert valide und reliable Daten über die Vorhoffunktion und sollte neben dem MRT eine Standardmethode zur Beurteilung der Vorhöfe werden.

Limitierungen: Bei unserer Studie handelt es sich um eine primär nicht invasive. Daher konnten wir keine Daten zu kardialen Drücken erheben.

Für die 2D STE wurde jeweils nur die laterale Wand eines Ventrikels und das Interventrikuläre Septum herangezogen. Wir gingen bei diesem Vorgehen davon aus, dass es sich beim Marfansyndrom um eine systemische Erkrankung handelt von der alle Herzwände gleichermaßen betroffen sind, so dass die Erfassung eines repräsentativen Abschnitts genügt.

Bei der 3D Echokardiographie beschränkten wir uns auf den linken Ventrikel, die Untersuchung des rechten Ventrikels mit dieser Methode sollte Ziel weiterer Studien sein.

5.6 Schlussfolgerung

Mittels der neuen 3D Speckle Tracking Echokardiographie können bei klinisch asymptomatischen Marfanpatienten Myokarddysfunktionen nachgewiesen werden. Diese sind primärer Ausdruck des systemischen Charakters des Marfansyndroms und nicht durch eine Druck- oder Volumenbelastung des Ventrikels zu erklären. Das Ausmaß der Myokardschwäche korreliert mit der Schwere der zugrundeliegenden genetischen Mutation des Fibrillin-1 Gens.

Die Vorhöfe kompensieren die Schwäche der Ventrikel teilweise, aber nicht vollständig.

Der Einfluss einer primären Myokarddysfunktion auf die Prognose des einzelnen Patienten sowie das Monitoring mittels 3D STE im klinischen Setting muss noch weiter untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

Abd El Rahman, M., T. Raedle-Hurst, A. Rentzsch, H. J. Schäfers and H. Abdul-Khaliq (2015). "Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography." Cardiol Young **25**(7): 1254-1262.

Alpendurada, F., J. Wong, A. Kiotsekoglou, W. Banya, A. Child, S. K. Prasad, D. J. Pennell and R. H. Mohiaddin (2010). "Evidence for Marfan cardiomyopathy." Eur J Heart Fail **12**(10): 1085-1091.

Angtuaco, M. J., H. V. Vyas, S. Malik, B. N. Holleman, J. M. Gossett and R. Sachdeva (2012). "Early detection of cardiac dysfunction by strain and strain rate imaging in children and young adults with marfan syndrome." J Ultrasound Med **31**(10): 1609-1616.

Aune, E., M. Baekkevar, J. Roislien, O. Rodevand and J. E. Otterstad (2009). "Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography." Eur J Echocardiogr **10**(6): 738-744.

Bhave, N. M. and R. M. Lang (2013). "Evaluation of left ventricular structure and function by three-dimensional echocardiography." Curr Opin Crit Care **19**(5): 387-396.

Cameli, M., M. Lisi, F. M. Righini and S. Mondillo (2012). "Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function." Cardiovasc Ultrasound **10**: 4.

Collod-Bérout, G., S. Le Bourdelles, L. Ades, L. Ala-Kokko, P. Booms, M. Boxer, A. Child, P. Comeglio, A. De Paepe, J. C. Hyland, K. Holman, I. Kaitila, B. Loeys, G. Matyas, L. Nuytinck, L. Peltonen, T. Rantamaki, P. Robinson, B. Steinmann, C. Junien, C. Bérout and C. Boileau (2003). "Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database." Hum Mutat **22**(3): 199-208.

Cook, J. R., L. Carta, L. Bénard, E. R. Chemaly, E. Chiu, S. K. Rao, T. G. Hampton, P. Yurchenco, K. D. Costa, R. J. Hajjar, F. Ramirez and G. R. Consortium (2014). "Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome." J Clin Invest **124**(3): 1329-1339.

Creemers, E. E. and Y. M. Pinto (2011). "Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart." Cardiovasc Res **89**(2): 265-272.

Das, B. B., A. L. Taylor and A. T. Yetman (2006). "Left ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with Marfan syndrome." Pediatr Cardiol **27**(2): 256-258.

De Backer, J. F., D. Devos, P. Segers, D. Matthys, K. François, T. C. Gillebert, A. M. De Paepe and J. De Sutter (2006). "Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome." Int J Cardiol **112**(3): 353-358.

De Paepe, A., R. B. Devereux, H. C. Dietz, R. C. Hennekam and R. E. Pyeritz (1996). "Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome." Am J Med Genet **62**(4): 417-426.

de Witte, P., J. J. Aalberts, T. Radonic, J. Timmermans, A. J. Scholte, A. H. Zwinderman, B. J. Mulder, M. Groenink and M. P. van den Berg (2011). "Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome." Heart **97**(24): 2063-2068.

Dietz, H. C. and R. E. Pyeritz (1995). "Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders." Hum Mol Genet **4 Spec No**: 1799-1809.

Engelfriet, P. M., E. Boersma, J. G. Tijssen, B. J. Bouma and B. J. Mulder (2006). "Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome." Heart **92**(9): 1238-1243.

Geyer, H., G. Caracciolo, H. Abe, S. Wilansky, S. Carerj, F. Gentile, H. J. Nesser, B. Khandheria, J. Narula and P. P. Sengupta (2010). "Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications." J Am Soc Echocardiogr **23**(4): 351-369; quiz 453-355.

Hansegård, J., S. Urheim, K. Lunde, S. Malm and S. I. Rabben (2009). "Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography." Cardiovasc Ultrasound **7**: 18.

Hatle, L. (1984). "Noninvasive assessment of valve lesions with Doppler ultrasound." Herz **9**(4): 213-221.

Judge, D. P. and H. C. Dietz (2005). "Marfan's syndrome." Lancet **366**(9501): 1965-1976.

Kiotsekoglou, A., A. Bajpai, B. H. Bijnens, V. Kapetanakis, G. Athanassopoulos, J. C. Moggridge, M. J. Mullen, D. K. Nassiri, J. Camm, G. R. Sutherland and A. H. Child (2008). "Early impairment of left ventricular long-axis systolic function demonstrated by reduced atrioventricular plane displacement in patients with Marfan syndrome." Eur J Echocardiogr **9**(5): 605-613.

Kiotsekoglou, A., J. C. Moggridge, B. H. Bijnens, V. Kapetanakis, F. Alpendurada, M. J. Mullen, S. Saha, D. K. Nassiri, J. Camm, G. R. Sutherland and A. H. Child (2009). "Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue-Doppler imaging in adults with Marfan syndrome." Eur J Echocardiogr **10**(8): 947-955.

Kiotsekoglou, A., S. Saha, J. C. Moggridge, V. Kapetanakis, M. Govindan, F. Alpendurada, M. J. Mullen, D. K. Nassiri, J. Camm, G. R. Sutherland, B. H. Bijnens and A. Child (2011). "Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients." Echocardiography **28**(4): 416-430.

Kiotsekoglou, A., S. K. Saha, J. C. Moggridge, V. Kapetanakis, B. H. Bijnens, M. J. Mullen, J. Camm, G. R. Sutherland, I. B. Wilkinson and A. H. Child (2010). "Effect of aortic stiffness on left ventricular long-axis systolic function in adults with Marfan syndrome." Hellenic J Cardiol **51**(6): 501-511.

Kiotsekoglou, A., G. R. Sutherland, J. C. Moggridge, D. K. Nassiri, A. J. Camm and A. H. Child (2009). "The unravelling of primary myocardial impairment in Marfan syndrome by modern echocardiography." Heart **95**(19): 1561-1566.

Kleijn, S. A., M. F. Aly, C. B. Terwee, A. C. van Rossum and O. Kamp (2011). "Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain." J Am Soc Echocardiogr **24**(3): 314-321.

Kleijn, S. A., M. F. Aly, C. B. Terwee, A. C. van Rossum and O. Kamp (2012). "Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **13**(2): 159-168.

Li, R. K., G. Li, D. A. Mickle, R. D. Weisel, F. Merante, H. Luss, V. Rao, G. T. Christakis and W. G. Williams (1997). "Overexpression of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **96**(3): 874-881.

Loeys, B. L., H. C. Dietz, A. C. Braverman, B. L. Callewaert, J. De Backer, R. B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D. M. Milewicz, R. E. Pyeritz, P. D. Sponseller, P. Wordsworth and A. M. De Paepe (2010). "The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome." J Med Genet **47**(7): 476-485.

Mc, K. V. (1955). The cardiovascular aspects of marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. Circulation. **11**.

Meijboom, L. J., J. Timmermans, J. P. van Tintelen, G. J. Nollen, J. De Backer, M. P. van den Berg, G. H. Boers and B. J. Mulder (2005). "Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation." Am J Cardiol **95**(6): 795-797.

Neptune, E. R., P. A. Frischmeyer, D. E. Arking, L. Myers, T. E. Bunton, B. Gayraud, F. Ramirez, L. Y. Sakai and H. C. Dietz (2003). "Dysregulation of TGF-beta activation contrib-

utes to pathogenesis in Marfan syndrome." Nat Genet **33**(3): 407-411.

Nishimura, R. A., P. R. Housmans, L. K. Hatle and A. J. Tajik (1989). "Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features." Mayo Clin Proc **64**(1): 71-81.

Park, J. H. and T. H. Marwick (2011). "Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography." J Cardiovasc Ultrasound **19**(4): 169-173.

Pyeritz, R. E. (2009). "Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy." Heart **95**(3): 173-175.

Pyeritz, R. E. and M. A. Wappel (1983). "Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history." Am J Med **74**(5): 797-807.

Riesenkampff, E., L. Mengelkamp, M. Mueller, S. Kropf, H. Abdul-Khaliq, S. Sarikouch, P. Beerbaum, R. Hetzer, P. Steendijk, F. Berger and T. Kuehne (2010). "Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot." Am J Physiol Heart Circ Physiol **299**(2): H364-371.

Robinson, P. N., P. Booms, S. Katzke, M. Ladewig, L. Neumann, M. Palz, R. Pregla, F. Tiecke and T. Rosenberg (2002). "Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies." Hum Mutat **20**(3): 153-161.

Roman, M. J., R. B. Devereux, R. Kramer-Fox and M. C. Spitzer (1989). "Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome." Am J Cardiol **63**(5): 317-321.

Rybczynski, M., D. H. Koschyk, M. A. Aydin, P. N. Robinson, T. Brinken, O. Franzen, J. Berger, T. Hofmann, T. Meinertz and Y. von Kodolitsch (2007). "Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with Marfan syndrome." Clin Cardiol **30**(1): 19-24.

Sanchez-Quintana, D., V. Garcia-Martinez, V. Climent and J. M. Hurle (1995). "Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart." Anat Rec **243**(4): 483-495.

Savolainen, A., L. Nisula, P. Keto, P. Hekali, M. Viitasalo, I. Kaitila and M. Kupari (1994). "Left ventricular function in children with the Marfan syndrome." Eur Heart J **15**(5): 625-630.

Scherptong, R. W., H. W. Vliegen, E. E. van der Wall, Y. Hilhorst-Hofstee, J. J. Bax, A. J. Scholte and V. Delgado (2011). "Biventricular performance in patients with marfan syndrome without significant valvular disease: comparison to normal subjects and longitudinal follow-

up." J Am Soc Echocardiogr **24**(12): 1392-1399.e1391.

Silverman, D. I., J. Gray, M. J. Roman, A. Bridges, K. Burton, M. Boxer, R. B. Devereux and P. Tsipouras (1995). "Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival." J Am Coll Cardiol **26**(4): 1062-1067.

Séguéla, P. E., S. Hascoët, G. Brierre, V. Bongard and P. Acar (2012). "Feasibility of three-dimensional transthoracic echocardiography to evaluate right ventricular volumes in children and comparison to left ventricular values." Echocardiography **29**(4): 492-501.

Tei, C. (1995). "New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function." J Cardiol **26**(2): 135-136.

Urbano-Moral, J. A., J. A. Arias-Godinez, R. Ahmad, R. Malik, M. S. Kiernan, D. DeNofrio, N. G. Pandian and A. R. Patel (2013). "Evaluation of myocardial mechanics with three-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients: comparison with two-dimensional speckle tracking and relationship with clinical variables." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **14**(12): 1167-1173.

Vahanian, A., H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. Iung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca, A. Wenink, T. F. o. t. M. o. V. H. D. o. t. E. S. o. Cardiology and E. C. f. P. Guidelines (2007). "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **28**(2): 230-268.

Vahanian, A., H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. Iung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca, A. Wenink and G. d. T. s. e. T. d. l. V. d. l. S. E. d. Cardiología (2007). "[Guidelines on the management of valvular heart disease]." Rev Esp Cardiol **60**(6): 1e-50e.

Vogel, M., M. R. Schmidt, S. B. Kristiansen, M. Cheung, P. A. White, K. Sorensen and A. N. Redington (2002). "Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model." Circulation **105**(14): 1693-1699.

Vracko, R., D. Thorning and R. G. Frederickson (1990). "Spatial arrangements of microfibrils in myocardial scars: application of antibody to fibrillin." J Mol Cell Cardiol **22**(7): 749-757.

Wen, H., Z. Liang, Y. Zhao and K. Yang (2011). "Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography." Eur J Echocardiogr **12**(12): 910-916.

Xu, T. Y., J. P. Sun, A. P. Lee, X. S. Yang, Z. Qiao, X. Luo, F. Fang, Y. Li, C. M. Yu and J. G. Wang (2014). "Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function." Int J Cardiol **176**(2): 360-366.

Yetman, A. T., R. A. Bornemeier and B. W. McCrindle (2003). "Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death?" J Am Coll Cardiol **41**(2): 329-332.

Yu, H. K., W. Yu, D. K. Cheuk, S. J. Wong, G. C. Chan and Y. F. Cheung (2013). "New three-dimensional speckle-tracking echocardiography identifies global impairment of left ventricular mechanics with a high sensitivity in childhood cancer survivors." J Am Soc Echocardiogr **26**(8): 846-852.

7 Abkürzungsverzeichnis

AT1	Angiotensin 1
ACE	angiotensin Converting Enzym
BL	basal-lateral
BS	basal-septal
BSA	Body Surface Area - Körperoberfläche
CO	Cardiac Output - Herzauswurfleistung
CDMI	Colour doppler myocardial imaging
E	early diastolic
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EDD	Enddiastolischer Diameter
EDV	Enddiastolisches volumen
ESD	Endsystolischer Diameter
ESV	Endsystolisches Volumen
FS	Fractional Shortening
ICT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVA	Isovolumetrischer Akzelerationsindex
A	late diastolic
LW	linke Wand
LV	linker ventrikel
LA	linkes Atrium
MRT	Magnet Resonaz Tomographie

MS	Marfan Syndrom
MAPSE	mitral annular plane excursion
NYHA	New York Heart Association
RT3DE	Real Time Three dimensional Echocardiographie
RV	rechter Ventrikel
RA	rechtes Atrium
ROI	Region of interest
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
SR	Strain Rate
S	systolisch
TDI	Tissue doppler imaging
TGF β	Transforming Growth Faktor β
TAPSE	Tricuspidal annular plane systolic excursion
V	Velocity
VTI	Velocity-Time-Integral

8 Publikation / Danksagung

8.1 Publikation

Auszüge der vorliegenden Arbeit waren bereits Thema von Vorträgen mit publizierten Abstracts

4.5.2013 „Myokardfunktion beim Marfansyndrom“

Süddeutscher Kongress der Kinder- und Jugendmedizin 2013 in Saarbrücken.

4. - 7. Okt. 2014 „Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation. Insight from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography (3D-STE)“

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Weimar

Eine Publikation erfolgte unter dem Titel „Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: Insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography“ am 22.04.2015 in PLOS ONE (10.4)

8.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen, die mir bei meiner Dissertation geholfen haben.

Herzlichen Dank Herrn Professor Abdul-Khaliq für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Betreuung und Korrektur der Arbeit.

Ein besonderer Dank ebenfalls Dr. Abd El Rahman für die gute Einarbeitung und Anleitung, die gute Zusammenarbeit, seine immerwährende Hilfe und Unterstützung.

Vielen Dank für die Überlassung der echokardiographischen Aufzeichnungen, Dr Abd El Rahman, Dr Olchvary, Dr Rentzsch und Dr Rädle-Hurst. Des weiteren vielen Dank an Professor Wagenpfeil und Professor Henn für Ihre Hilfe bei der statistischen und genetischen Auswertung.

Vielen Dank auch Frau Franzen für ihr immer offenes Ohr und den Schwestern der Marfanambulanz für Ihre Unterstützung.

Ganz vielen lieben Dank auch an meine Familie, meiner Mutter, meinem Freund, Sebastian Symank und meinen Großeltern fürs Korrekturlesen, Rücken frei halten, Zeit schaffen und all

die viele Unterstützung ohne die das Studium und die Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären.

9 Lebenslauf

Name	Denise Miriam Haase
Geburtsdatum	20.10.1988
Familienstand	Ledig, 1 Kind
Anschrift	Am Schöental 3 66113 Saarbrücken
E-Mail	D_M_Haase@web.de

Schulbildung

1995-1999	Lichtenberg Grundschule in Oberstenfeld
1999-2008	Herzog-Christoph-Gymnasium Beilstein, Abschluss: Abitur

FSJ

Sept 2008-Aug 2009	Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
--------------------	------------------------------------

Studium

Seit Okt 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
31.8.2011	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestanden
Oktober 2012	Beginn einer Doktorarbeit am Institut für Kinderkardiologie Homburg
31.4.2015	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestanden